

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Одной из наиболее острых проблем в оториноларингологии является лечение инфекционных заболеваний в условиях неуклонного роста антибиотикорезистентности микроорганизмов. Это объясняет повышение интереса к принципиально новой стратегии рациональной терапии инфекций как в России, так и во всем мире – применению бактериофагов. Данные препараты обладают доказанной эффективностью в отношении антибиотикорезистентных штаммов бактерий, не вызывают побочных токсических и аллергических реакций, не имеют противопоказаний к применению.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, бактериофаготерапия, инфекционные заболевания лор-органов, полибактериофаг поливалентный очищенный

E.S. ARTEMYEVA, M.A. BUDKOVAYA, S.V. RYAZANTSEV

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

THE POSSIBILITY OF USING BACTERIOPHAGES IN OTOLARYNGOLOGY

The treatment of infectious diseases in the context of the steady increase in the number of microorganisms that are resistant to antibiotics is one of the most acute problems in otorhinolaryngology. This explains the raise interest in a fundamentally new rational treatment strategy of infections both in Russia and around the world - the use of bacteriophages. These drugs have proven efficacy against antibiotic-resistant strains of bacteria, do not cause toxic and allergic reactions, and have no contraindications to use.

Keywords: antibiotic resistance, bacteriophage therapy, infectious diseases of the upper respiratory tract, polybacteriophage polyvalent purified.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, несмотря на активные исследования, научные и технологические достижения, актуальность проблемы лечения инфекционных заболеваний в оториноларингологии предельно высока. Данная ситуация связана не только с широким распространением инфекции среди населения, но и с отрицательной тенденцией к неконтрольному и необоснованному назначению антибиотиков.

Известно, что качество и рациональность назначаемой антибактериальной терапии играют определяющую роль в процессе реконвалесценции и формировании антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов. По данным ВОЗ, нерациональное использование антибиотиков на сегодняшний день достигает 75% [1].

По современным стандартам, антибиотикотерапия составляет основу этиотропного лечения как острой, так и обострения хронической лор-патологии бактериальной этиологии, такой как синуситы, тонзиллофарингиты, ларингиты, отиты и др. [2, 3].

Инфекционные заболевания лор-органов значительно распространены и приводят к формированию тяжелых осложнений. Среди инфекционной патологии в оториноларингологии доля острых респираторных заболеваний составляет около 90% случаев. Примерно 10% обращений к лор-врачу происходит по поводу острого тонзиллофарингита [1]. В 12% случаев на фоне острой респираторной инфекции развивается острый наружный и средний отит [4].

Неуклонный рост антибиотикорезистентности к основным возбудителям инфекции лор-органов, формирование бактериальных биопленок, появление побочных эффектов на введение антибактериальных препаратов: аллергические реакции, токсическое действие, иммуносупрессия – играют ключевую роль в снижении эффективности антибиотикотерапии [5].

Проблема глобального распространения резистентных штаммов патогенных микроорганизмов связана с неправильным использованием антибактериальных препаратов как со стороны врача, назначающего препарат, так и со стороны пациента, не соблюдающего его назначения, что часто ведет к хронизации воспалительного процесса и снижению работоспособности населения [6]. Существующие трудности при установлении этиологии каждого конкретного заболевания, идентификации его возбудителя создают необходимость эмпирического назначения антибиотиков, что также отрицательно сказывается на чувствительности флоры к данным препаратам.

Таким образом, формирование пула резистентной бактериальной флоры является причиной выбора принципиально новой стратегии рациональной терапии инфекционных заболеваний как в России, так и во всем мире. Это объясняет повышенный интерес к использованию бактериофагов при лечении инфекционных заболеваний. Данные препараты представляют собой специфические вирусы, которые поражают и убивают только бактерии.

Первые успешные попытки применения фаговой терапии были выполнены в начале XX в., однако широко распространения данные препараты не получили. Открытие Александром Флемингом (1929 г.) пенициллина и начало эры антибиотиков отодвинуло фаготерапию на второй план [9]. Последние десятилетия в Восточной Европе, Польше, Франции и Грузии фаготерапия была предметом пристального изучения. В России препараты бактериофагов успешно применяются более 60 лет (1936 г. – начало фаготерапии в СССР). В послевоенный период на базе Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии основана научно-исследовательская лаборатория по изучению бактериофагов, в которой разработаны рекомендации по их использованию в терапевтической практике [7].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИОФАГОВ

Бактериофаги, или фаги (*от др.-греч. φαῖνω* – «есть»), – вирусы, избирательно поражающие только определенные типы бактериальных клеток, эффективные также в отношении биопленок. По строению выделяют: сферические, в форме полумесяца, нитчатые и напоминающие букву «лямбда» – головки с длинными или короткими хвостами. Первые сообщения о бактериофагах появились более ста лет назад, когда стало известно об антибактериальных свойствах индийских рек Ганга и Джамна, что подтверждали исследования Hankin (1896). Первооткрывателем бактериальных вирусов считается канадский ученый, бактериолог, сотрудник Института Пастера в Париже Felix d'Herele (1917) – именно он дал название «бактериофаг».

Успешное применение фаговой терапии впервые проведено Брийонгом и Майсином (1921), которые использовали стафилококковый бактериофаг для лечения инфекционных заболеваний кожи.

По результатам исследований английских ученых Smith и Huggins (1983) стало известно, что фаготерапия эффективнее целого ряда антибиотиков, таких как ампициллин, стрептомицин, тетрациклин. Фаги не способны поражать клетки организмов более сложного строения ввиду принципиальных различий в ведущих внутриклеточных процессах и в строении белков клеточной стенки. На поверхности большинства бактериофагов находятся «хвосты», концевые отделы которых обладают специфичностью к белкам бактериальной поверхности. Известно, что механизм действия фагов заключается в их интеграции в клетку бактерии и последующем взаимодействии с ее геномом, что может выражаться в лизогенном или литическом эффекте, определяемом природой бактериофага [8].

Размножение фагов происходит внутри бактерии при помощи литического механизма: внедрение в клетку-хозяина, перепрограммирование ее генома, после чего бактерии лизируются с выделением новых бактериофагов. Такие фаги считаются вирулентными. К примеру, стрептококковый бактериофаг использует

муреиновую гидролазу против стрептококков группы А, С и Е. В экспериментальных условиях было выявлено, что 10 нг данного лизина достаточно для летального исхода 107 бактерий за 5 секунд. По мнению авторов, лизин может использоваться для эрадикации колониеобразующих бактерий слизистой оболочки верхних дыхательных путей как при носительстве, так и в период активного процесса. При лизогенном взаимодействии геном бактериофага встраивается в бактериальный и передается из поколения в поколение, такие фаги называются умеренными и индуцируют резистентность, так как могут подвергаться рекомбинации со сходными дефектными профагами, переносчиками генов патогенности бактерий. Поэтому в лечебных целях используются только вирулентные, литические бактериофаги. Можно последовательно проследить стадии взаимодействия вирулентного фага с клеткой бактерии: адсорбция на поверхности клетки, проникновение в клетку, биосинтез и сборка составляющих бактериофага, выход новых фагов из клетки. По продолжительности данный процесс занимает от нескольких минут до нескольких часов, после чего клетка-хозяин лизируется и высвобождается новое поколение зрелых бактериофагов.

Известно о специфичности данных бактериальных вирусов. По этому признаку выделяют: типоспецифические фаги, лизирующие только определенные штаммы внутри вида бактерий, моновалентные, осуществляющие лизис бактерий одного вида, а также поливалентные фаги, лизирующие бактерии разных видов.

На поверхности клетки каждого штамма микроорганизмов находятся специфические для него белки и липополисахариды. Данные молекулы формируют каналы, рецепторы, участвуют в организации движения и адгезии бактерий. Формирование резистентности бактерий к фагам заключается в потере соответствующих рецепторов в результате мутаций. Но, таким образом, бактериальная клетка не исключает взаимодействия с другими бактериофагами, имеющими иные рецепторы к данному микроорганизму [8, 9].

Ученые Kutter и Stidham (1994) занимались изучением семейства Т-четных бактериофагов, способных к анаэробной репродукции. В их ДНК содержится 5-гидроксиметилцитозин, который предохраняет генетическую информацию фага от бактериальных ферментов рестрикции. Еще одной особенностью представителей данного семейства считается способность к гибернации и жизни в состоянии «бездействия» при отсутствии в клетке питательных веществ. Также уникален механизм самовоспроизведения: при поражении бактериальной клетки одной единицей вируса Т4 литический эффект наступает уже через 30 минут, при множественном поражении бактериофагами следующие 6 часов бактерия продуцирует дочерние фаги. Данный феномен называется «запрещение лизиса». Т-четное семейство фагов считается наиболее приемлемым для использования в терапевтических целях [8].

БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Впервые о методике назначения стафилококкового и синегнойного бактериофагов в оториноларингологии сообщили Преображенский Н.А. с соавт. (1982) и Волоевич Л.Л. с соавт. (1985). Данные препараты были успешно использованы в качестве монотерапии у больных с хроническим гнойным средним отитом. Далее последовала активная разработка и внедрение в клиническую практику моно- и полипрепаратов, содержащих вирулентные фаги одного или нескольких родов или видов бактерий.

Изготовление бактериофагов на основе натуральных природных компонентов в соответствии со всеми требованиями к асептике позволило применять данные препараты и в детской практике. Стратиевой О.В. (1995) получен положительный клинический эффект при лечении острых и рецидивирующих параназальных синуситов у детей после введения пиобактериофага поливалентного очищенного в пазухи в 66,7% наблюдений [2].

В исследованиях Арефьевой Н.А. и соавт. (2009) установлено создание длительной ремиссии у пациентов с хроническим гнойным риносинуситом после интраназального введения в верхнечелюстную пазуху препарата пиобактериофага поливалентного очищенного жидкого в объеме 5–10 мл 2 раза в день с интервалом 12 часов в течение 6 дней. Данная методика позволила восстановить адекватный иммунный ответ, сохранить нормальную микрофлору слизистой оболочки носа и синусов, стабилизировать синтез секреторного иммуноглобулина класса А, нормализовать показатели завершенности фагоцитоза и добиться максимальной элиминации инфекционного агента [17].

На сегодняшний день, согласно ряду наблюдений, в развитии инфекционных заболеваний лор-органов играет *Staphylococcus aureus* – до 76% случаев, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, *Escherichia coli* и другие патогенные и условно-патогенные штаммы бактерий [5, 6, 9]. При этом существующий спектр препаратов бактериофагов показывает высокую эффективность в отношении вышеуказанной флоры и может рассматриваться как альтернативный метод лечения различных гнойно-воспалительных заболеваний в оториноларингологии и медицине в целом [18].

Повышенный интерес к применению данных препаратов в оториноларингологии обусловлен наличием широкого перечня преимуществ фаготерапии (табл.):

- саморегуляция численности фагов (пока полностью не элиминируются бактерии-мишени, затем избыток фагов выводится из организма);
- специфичность выше, чем у антибактериальных препаратов (не нарушают баланс микрофлоры пациента);
- минимизация побочных эффектов;
- терапия выбора при наличии у пациента аллергии на антибиотики;
- альтернативное средство при наличии у больного флоры, полирезистентной к антибактериальным препаратам;

- можно использовать в профилактических целях (при контакте с инфекционными больными, для борьбы с нозокомиальной инфекцией);

- возможно сочетание с другими лекарственными препаратами, в т. ч. с антибиотиками;

- применяются местно и подходят для системного использования;

- не требуется инъекционное введение для эффективности против системной инфекции;

- используя различные смеси литических фагов, отличающихся по специфичности, можно предупредить развитие резистентности;

- применимо в лечении детей, в т. ч. новорожденных и первого года жизни;

- не снижает местный клеточный и гуморальный иммунитет, не вызывает дисбаланс микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей;

- применение смеси фагов эффективно в случаях микст-инфекции;

- количество рецидивов инфекционного заболевания в 2,4 раза ниже, чем при антибиотикотерапии.

Среди комбинированных бактериофагов наиболее универсальным является пиобактериофаг поливалентный жидкий – смесь шести фаголизатов стафилококков, протей, синегнойной палочки, клебсиелл пневмонии, эшерихии коли, стрептококков (Секстафаг®, НПО «Микроген», Россия). Препарат абсолютно безопасен в отношении побочных эффектов, разрешен к применению новорожденным и беременным, может быть использован местно в виде полосканий, орошений, аппликаций; для введения в околоносовые пазухи, полость среднего уха, промывания полости абсцесса. Возможно комбинирование препарата с антибиотиками. Дозировка: от 2 до 20 мл 1–3 р/сут. Средняя продолжительность курса составляет 7–10 дней [1, 9].

В соответствии с результатами клинических исследований Славского А.Н. и соавт. (2014), Носули Е.В. (2015), назначение пиобактериофага поливалентного показывает обнадеживающие результаты при лечении острого бактериального риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита, ларингита, а также паратонзиллярного абсцесса. При этом для внутрисполостного введения применяют от 2,0 до 20,0 мл препарата, длительность лечения составляет от 5 до 15 дней, а способ его применения зависит от характера и локализации патологического процесса [9, 19].

При сравнительном анализе спектра антибактериальной активности антибиотиков и пиобактериофага поливалентного очищенного жидкого выявлено, что эффективность последнего значительно выше цефотаксима в отношении клебсиеллы, эшерихии и синегнойной палочки и равна в отношении стафило- и стрептококков.

Проведенные исследования показали, что при лечении хронических гнойных риносинуситов поливалентный бактериофаг элиминирует возбудителя в 94,3% случаев, что значительно выше результатов применения антибактериальной терапии – 76% случаев. Также было установ-

Таблица. Сравнительная характеристика препаратов бактериофагов и антибиотиков (Иванов А.В., Скрипченко Н.В., 2001)

Сравниваемые особенности	Антибиотики	Бактериофаги
Частота развития вторичной резистентности	От незначительной до очень высокой	Не характерно
Профилактическое использование	Неэффективно, противопоказано	Широко используется
Длительность создания нового препарата	От нескольких лет до десятилетий	От нескольких дней до нескольких месяцев
Способность проникать в различные ткани	От высокой до крайне низкой для различных препаратов	Крайне высокая
Концентрация в инфекционном очаге	Отличается для разных препаратов, зависит от локализации процесса, скорость снижения различна	Нарастает путем саморазмножения, снижается после ликвидации инфекции
Влияние на ферментные системы организма	Характерно для всех препаратов	Не описано
Наличие побочных эффектов и осложнений	Аллергические, токсические, конкурентные (в отношении прочих медикаментов), дисбиотические изменения различных органов, в т. ч. тяжелые (псевдомембранозный колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i>)	Не характерно. Редко – аллергические реакции. Могут вызывать реакцию высвобождения при массивном разрушении микробов. Дисбиотических нарушений не вызывают, но используются для их коррекции
Рациональная комбинация с другими антибактериальными препаратами	Зависит от класса антибактериальных средств и может быть по типу суммации, потенцирования и т.д., в зависимости от точек приложения воздействия препарата на бактериальную клетку	Всегда по типу взаимного потенцирования, по предварительным данным – вне зависимости от класса препарата
Совместимость с другими медикаментами	Различная (конкуренция за ферментные системы, связывание с тканями, усиление токсических эффектов и пр.)	Полная, в т. ч. и с антибиотиками
Активность в отношении патогенных микробов	Различная. Подавляют облигатную флору организма, вызывая дисбиотические нарушения. Число чувствительных штаммов составляет 60–90%	Число чувствительных штаммов составляет 70–90%. Не влияют на облигатную флору организма, не вызывают дисбиоз

лено, что при проведении монотерапии пиобактериофагом поливалентным очищенным стимулируется завершение фагоцитоза нейтрофилами и нормализуется уровень внеклеточной пероксидазной активности, что приводит к нивелированию воспалительного процесса. В свою очередь, антибиотикотерапия приводит к угнетению фагоцитарной активности нейтрофилов, росту абсолютного числа иммунокомпетентных клеток, увеличению внеклеточной пероксидазной активности и пролонгированию воспаления [5, 11].

В случае применения бактериофагов при лечении острого и хронического ларингита у лиц голосоречевых профессий значительно сокращалась продолжительность заболевания и достигалась более длительная ремиссия по сравнению с традиционными терапевтическими методами [6, 10].

Известны данные об успешном использовании поливалентного бактериофага клебсиеллезного очищенного жидкого (НПО «Микроген», Россия) в комбинации с гелий-неоновым лазерным излучением в терапии озоны. Клинический эффект заключался в снижении образования корок в полости носа, повышении остроты обоняния, увлажнении слизистой оболочки и отрицательном бактериальном посеве, также была продемонстрирована безопасность, экономичность и доступность данного метода лечения в амбулаторных условиях [12].

При лечении и профилактике хронического тонзиллита применение бактериофагов приводит к клинически

значимому улучшению и снижению *Staphylococcus aureus* в посевах со слизистой оболочки небных миндалин. При этом чувствительность *Staphylococcus aureus* к стафилококковому бактериофагу составляет 97,4%. Также получены обнадеживающие результаты применения фаготерапии в составе комплексного лечения обострений хронического полипозного риносинусита. В данном случае наиболее эффективным является назначение бактериофагов в виде ингаляций через небулайзер компрессорного типа [13, 14].

Существует опыт применения бактериофаготерапии в качестве самостоятельного метода лечения в детской практике. В данных исследованиях пиобактериофаг поливалентный очищенный показал высокую эффективность при терапии острого и хронического гнойного среднего отита; в качестве ингаляций при остром и хроническом синусите, в т. ч. при его полипозной форме в пред- и послеоперационном периоде; в аэрозольной форме при хроническом тонзиллите у детей. В 98% случаев посев флоры у данных пациентов свидетельствовал об элиминации возбудителя [7, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение бактериофагов является одним из перспективных направлений при лечении инфекционных заболеваний лор-органов в условиях неуклонного роста антибиотикорезистентности.

Данная терапия обладает специфичностью действия, не угнетает нормальную микрофлору, не вызывает аллергических реакций, стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета и может успешно назначаться как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных схем лечения. В ряде исследований доказаны отсутствие тератогенного действия, низкая токсичность, результативность применения препаратов бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных возбудителей, а также установлена возможность использова-

ния бактериофаготерапии при аллергии к антибиотикам. В современных условиях возникает необходимость и оправданность расширения поля практического применения бактериофагов в клинической оториноларингологии для повышения эффективности лечения различных воспалительных заболеваний, ассоциированных с антибиотикорезистентными возбудителями [1, 7, 15].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Носуля Е.В. Перспективы применения бактериофагов в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*, 2015, 1: 80-83./ Nosulya EV. Prospects for the use of bacteriophages in otolaryngology. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2015, 1: 80-83.
- Абатуров А.Е., Герасименко О.Н. Место полусинтетических пенициллинов и макролидов в антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*, 2014, 6(57): 77-80./Abaturov AE, Gerasimenko ON. The role of semi-synthetic penicillins and macrolides in antibacterial therapy of respiratory infections in children. *Zdorovie Rebenka*, 2014, 6 (57): 77-80.
- Абатуров А.Е., Борисова Т.П. Принципы антибактериальной терапии при лечении детей с бактериальными инфекциями дыхательных путей в амбулаторных условиях. *Здоровье ребенка*, 2016, 2(70): 109-113./ Abaturov AE, Borisova TP. Principles of antibiotic therapy in the treatment of children with bacterial respiratory infections in an outpatient setting. *Zdorovie Rebenka*, 2016, 2 (70): 109-113
- Bathokedeou A., Essobozou P., Akouda P., Essohanam B., Eyawelohn K. Aspects epidemiologiques, cliniques et thérapeutiques des otites externes: à propos de 801 cas. *Pan Af Med J*, 2014, 17: 142. doi: 10.11604/pamj.2014.17.142.3735.
- Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007. 28 с./Sultanov NM. Antibacterial activity and clinical efficacy of polybacteria pyobacteriophage purified in the treatment of chronic purulent rhinosinusitis: extended abstract of Cand. Sci. (Med) dissertation. Ufa, 2007. 28 p.
- Чуйкова К.И., Зарипова Т.Н., Мухина В.И. Особенности терапии острых и хронических ларингитов у пациентов в зависимости от результатов бактериологического исследования микрофлоры гортани. *Бюллетень сибирской медицины*, 2014, 1: 85–91 /Chuikova KI, Zaripova TN, Mukhina VI. Acute and chronic management strategies in patients with laryngitis based on the analysis of bacteriological laryngeal microbiota. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, 1: 85–91.
- Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Использование бактериофагов в терапии заболеваний ЛОР-органов у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2018, 2: 47–51. /Aizenshtadt AA, Sadovnikova IV. The use of bacteriophages in the treatment of upper respiratory tract diseases in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2018, 2: 47–51.
- Иванов А.В., Скрипченко Н.В. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики. СПб., 2001: 1-41. /Ivanov AV, Skripchenko NV. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. SPb, 2001: 1-41.
- Славский А.Н., Пшонкина Д.М., Свистушкин В.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ*, 2014, 19: 1-4. /Slavsky AN, Pshonkina DM, Svistushkin VM. Bacteriophages in the complex treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *RMJ*, 2014, 19: 1-4.
- Зарипова Т.Н., Мухина В.И., Чуйкова К.И. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита – лиц голосоречевых профессий. *Оториноларингология*, 2013, 14: 1008-1014. /Zaripova TN, Mukhina VI, Chuikova KI. The rationale for the use of bacteriophage in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic laryngitis – voice and speech professionals. *Otorinolaringologiya*, 2013, 14: 1008-1014.
- Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования*, 2007, 4./ Arefieva NA, Aznabayeva LF, Voroshilova NN, Sultanov NM. A comparative study of the treatment effects on the local immunity of the nasal mucous membranes in patients with chronic purulent rhinosinusitis. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2007, 4.
- Шарипов Р.А., Шарипова Э.Р. Гелий-неоновое лазерное излучение в комплексном лечении больных Озеной. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 6: 48-50./ Sharipov RA, Sharipova ER. Helium-neon laser radiation in the complex treatment of patients with ozena. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2012, 6: 48-50.
- Худоногова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рымша М.А., Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*, 2011, 6(55): 175-180. /Khudonogova ZP, Evstropov AN, Vasilyeva NG, Rymsha MA, Podvolotskaya IV, Sholar MV. The effectiveness of staphylococcal bacteriophage in the topical treatment of chronic tonsillitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*, 2011, 6 (55): 175-180.
- Ларин Р.А. Изолированные поражения клиновидной: особенности диагностики и комбинированного лечения. *Ремедиум Приволжье. Консилиум. Оториноларингология*, 2018, 3. /Larin RA. Isolated sphenoid sinus lesions: features of diagnosis and combined treatment. *Remedium Privolzhye. Consilium. Otorinolaringologiya*, 2018, 3.
- Айзенштадт А.А. Использование бактериофагов в комплексной терапии острых бактериальных синуситов у детей с выявленной антибиотико-резистентностью. *РМЖ*, 2005, 6: 1-3. /Eisenstadt AA. The use of bacteriophages in the combination treatment of acute bacterial sinusitis in children with identified antibiotic resistance. *RMJ*, 2005, 6: 1-3.
- Стратиева О.В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей. Сб. трудов XV съезд оториноларингологов России, 25-29 сент. 1995 г., С.-Петербург, 1995, т. 2: 32-35. /Stratieva OV. Use of a polyvalent combined pyobacteriophage in acute and recurrent paranasal sinusitis in children. Collection of works of the 15th Congress of Otorhinolaryngologists of Russia, September 25-29. 1995, St. Petersburg, 1995, vol. 2: 32-35.
- Патент РФ RU 2345784 C1, МПК А61К35/76, А61Р11/00, Арефьева Н.А., Ворошилова Н.Н., Азнабаева Л.Ф., Султанов Н.М. Способ лечения хронических гнойных риносинуситов. Патентообладатель: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РосЗДРАВА). Опубликовано: 10.02.2009, Бюл. №4, 8 с./ RF patent RU 2345784 C1, IPC A61K35/76, A61P11/00, Arefieva NA, Voroshilova NN, Aznabayeva LF, Sultanov NM. Chronic purulent rhinosinusitis treatment method. Patentee: Bashkir State Medical University of the Federal Agency for Health and Social Development (GOU VPO BGMU ROSZDRAVA), the state educational institution of higher professional education. Published: 10 February 2009, Bull. No. 4, 8 p.
- Алешкин А.В. Опыт применения лечебных бактериофагов при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. *Медицинский совет*, 2015, 16: 97-100. /Aleshkin AV, Experience in using therapeutic bacteriophages in patients with purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 16: 97-100.
- Носуля Е.В. Перспективы применения бактериофагов в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*, 2015, 1: 80-83. /Nosulya EV. Prospects for the application of bacteriophages in otolaryngology. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2015, 1: 80-83.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рязанцев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России по научно-координационной работе с регионами, главный оториноларинголог по Северо-Западному федеральному округу, Санкт-Петербург, Россия

Будковая Марина Александровна – к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

Артемьева Елена Сергеевна – врач-ординатор Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия