

А.В. АЛЕШКИН, д.б.н., руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ

ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

Терапия острой гнойной патологии в оториноларингологии – задача, которая не теряет своей актуальности из-за постоянно высокого уровня заболеваемости и обращения пациентов к врачам общей практики и оториноларингологам.

Ключевые слова:

*ЛОР-органы, воспалительные заболевания
лечебные бактериофаги*

В связи с лекарственной устойчивостью штаммов микроорганизмов, служащих причиной развития гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, острые процессы нередко принимают хроническое, затяжное течение, поэтому существует риск возникновения синдрома системного воспаления (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome), а также развития тяжелых, угрожающих жизни осложнений [1–3]. Острые гнойные синуситы остаются наиболее распространенными и упорно протекающими патологическими состояниями верхних дыхательных путей, а паратонзиллярный абсцесс представляет угрозу развития смертельных осложнений, таких как флегмона шеи и медиастинит [4, 5]. Интенсивность проявлений синусита в большинстве случаев определяется вирулентностью микроорганизма, вызвавшего бактериальное воспаление.

В современной клинической практике прослеживается отчетливая тенденция к изменению спектра возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и увеличению количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии, а также возникновению атипичных, стертых форм течения заболевания на фоне вторичного иммунодефицита и развития сопутствующей грибковой инфекции. Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии заключаются в неправильном выборе препарата, неверном пути введения и выборе дозы, преждевременном прекращении или нарушении схемы приема антибиотика [6, 7]. В связи с широкой доступностью различных групп антибактериальных препаратов наблюдаются частые случаи самолечения, результатом чего становится позднее обращение к специалисту, когда заболевание уже перешло в хроническую стадию. Специалисты первичного звена (семейные врачи, участковые терапевты) нередко необоснованно назначают антибактериальные препараты, при этом формируются антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, что, в свою очередь, приводит к увеличению процента хронизации острого бактериального синусита и

развитию грозных осложнений. Перечисленные обстоятельства крайне отрицательно сказываются на эффективности антибактериального лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Возможной альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам на современном этапе представляются лечебные бактериофаги с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные, так и антибиотикоустойчивые штаммы бактерий. Следует отметить, что вирусы бактерий, активные в отношении многочисленных возбудителей гнойно-воспалительных процессов, вызывающих респираторные, кишечные и урогенитальные инфекции, известны с начала XX века [8–14]. Позднее было показано, что в ходе диффузии фаговых вирионов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь в результате контакта с бактериальными клетками, происходит адсорбция фагов к поверхности возбудителя, которая становится необратимой после возникновения устойчивой связи между специфическим рецепторным участком и вирионом. Фаговая ДНК поступает в цитоплазму бактериальной клетки, вызывает блокирование синтеза ее белков, и после репликации и сборки зрелых вирусных частиц наступает лизис клеточной стенки изнутри с выходом 60–70 вирионов во внешнюю среду. Система фаголизиса базируется на наступающем в определенный момент времени последовательном ферментативном гидролизе цитоплазматической мембраны. Циклы репродукции специфических бактериофагов с их накоплением в месте локализации воспалительного процесса являются важной особенностью фаготерапии, отличающей ее от применения этиотропных химиотерапевтических средств, обладающих широким антимикробным спектром и часто затрагивающих нормальную микрофлору организма хозяина [15–19].

Исторически сложилось, что СССР занимал лидирующие позиции в области производства и применения лечебно-профилактических бактериофагов. Крестовникова В.А. впервые в мире отработала технологию промышленного изготовления бактериофагов, включающую одномоментный засев бактериальной культуры и фага на минимальном количестве питательной среды, введение в готовый препарат в качестве консерванта хинозола в дозе 1:10000, стандартизацию контрольных процедур по опре-

делению титра фага в серийной продукции по методу Аппельмана и т. д. [20]. Частично эти биотехнологические приемы используются при производстве лекарственных препаратов бактериофагов на заводах ФГУП «НПО «Микроген» в городах Уфа, Пермь и Нижний Новгород вплоть до сегодняшнего дня. Спектр производимых этими предприятиями препаратов бактериофагов, а также введенные в инструкции данные лекарственных средств области клинического применения, которые включают в том числе гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, представлены в *таблице 1*.

Первый опыт применения фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов также принадлежал двум группам советских врачей-исследователей: Н.А. Преображенскому, И.И. Гольдману, А.И. Липкину и Л.Л. Волосевич, Л.Д. Кривоухатской, А.С. Чемеркину. Этими клинициста-

ми была отработана методика монотерапии хронического гнойного среднего отита лечебными препаратами стафилококкового и синегнойного бактериофагов [22–24]. Несколько позднее в Российской Федерации был разработан и зарегистрирован препарат поливалентного клебсиеллезного бактериофага, в процессе клинических испытаний которого была продемонстрирована его высокая эффективность при лечении атрофических форм озоны (58 больных), риносклеромы (38) и нагноения пазух носа (5) и среднего уха (4). Во всех перечисленных случаях был продемонстрирован положительный клинический эффект при отсутствии побочных реакций на применение препарата. При сравнительном изучении антибактериальной активности препарата поливалентного клебсиеллезного бактериофага и 12 антибиотиков (ампициллина, стрептомицина, тетрациклина, хлорамфеникола, канамицина, оле-

Таблица 1. Препараты лечебных бактериофагов, производимых ФГУП «НПО «Микроген»

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnei, flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный гр. ABCDE	<i>Salmonella Serogroups A, B, C, D, E</i>	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг брюшнотифозный	<i>Salmonella typhi</i>	Профилактика брюшного тифа
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus, Enterococcus</i>	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, а также дисбактериозов. Обработка послеоперационных и свежееинфицированных ран (в т. ч. с профилактической целью)
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенная <i>Esherichia coli</i>	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты. Применяется для лечения циститов, энтероколитов, токсикоинфекций, а также для профилактики коли-инфекций
Бактериофаг синегнойный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Лечение заболеваний различных органов и гнойных инфекций кожи. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитального тракта, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста. Применяется также для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis, pneumoniae, ozaenae</i>	Лечение озоны, риносклеромы и гнойно-воспалительных заболеваний. Применяется для лечения отитов, воспалений пазух носа и для других гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli</i>	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Пиобактериофаг комплексный (Секстафаг)	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli, K. oxytoca</i>	
Интести-бактериофаг	<i>S. sonnei, flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6, <i>Salmonella A, B, C, D, E, энтеропатогенная E. Coli, P. vulgaris, mirabilis, S. aureus, P. aeruginosa, Enterococcus</i>	Лечение острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита и энтероколита

андомицина, неомицина, гентамицина, эритромицина, линкомицина, полимиксина и мономицина) установлена панрезистентность к указанным антибиотикам клинических штаммов *K. ozaena* и *K. rhinoscleromatis*, в то время как поливалентный фаговый препарат лизировал 94% штаммов *K. ozaena* и 90% *K. rhinoscleromatis* [25].

К тому же периоду относится сравнительное клиническое исследование фагов и антибиотиков, проведенное Сакандалидзе В.М. при лечении инфекционных аллергозов (в числе которых были риниты и фарингиты), вызванных *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterococcus spp* и *P. aeruginosa*. Пациенты – всего 1 380 человек, были разбиты на три группы: фаготерапия была назначена 360, антибиотики – 404 и комбинированная терапия (бактериофаги и антибиотики) – 576 пациентам, при этом положительный клинический эффект в первой группе был достигнут в 86, во второй – 48 и третьей – 83% случаях соответственно [26].

В 1995 г. опыт применения бактериофагов при патологии ЛОР-органов в педиатрической практике продемонстрировала сначала Стратиева О.В., предложившая способ лечения острых и рецидивирующих параназальных синуситов у детей путем введения пиобактериофага поливалентного очищенного в пазухи пункционно при катетеризации или методом перемещения в течение 6 дней. Следует отметить, что она получила положительный клинический эффект у 66,7% больных без нарушения проходимости естественных соустьев [27]. А затем специалисты Башкирского государственного медицинского университета на фоне местного применения жидкого комбинированного бактериофага у 30 детей, больных гнойным риносинуситом, добились статистически достоверного улучшения мукоцилиарного клиренса – в их клиническом испытании уже через 30 мин. сахаринное время уменьшалось более чем вдвое против первоначальной величины и не имело тенденции к увеличению через два последующих часа, что, по мнению исследователей, предполагало наличие у фагового препарата не только этиологического, но и патогенетического механизма воздействия на слизистую оболочку носа [28].

Пример классического конструирования препарата бактериофагов для лечения ЛОР-патологии описали сотрудники двух научно-исследовательских институтов:

ГНЦ ПМБ (Оболенск) и ГИСК им. Л.А. Тарасевича. На первом этапе они сформировали коллекцию бактериальных культур – возбудителей хронического гнойного среднего отита, выделенных из очага воспаления у 50 пациентов. В 33 пробах гноя были идентифицированы патогены одного вида (моноинфекция) *S. aureus* (12 образцов), *P. aeruginosa* (17 образцов), *Proteus vulgaris* (4 образца) и в 17 – смешанные микробные популяции, представленные *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes* в различных количественных соотношениях. На следующем этапе из различных природных источников выделили 20 бактериофагов, из которых на основании важнейших биологических характеристик, включавших вирулентность, широкий спектр литической активности, высокую урожайность, короткий латентный период инфекционного процесса и резистентность к агрессивным физико-химическим факторам окружающей среды, отобрали 8 (по два штамма для каждого из четырех патогенов) (табл. 2). Все бактериофаги были изучены под электронным микроскопом, что позволило подтвердить их морфологическое различие внутри гомологичных пар. В отдельной серии экспериментов было проведено сравнительное изучение антибактериальной активности отобранных для комбинированного препарата бактериофагов и антибиотиков (карбенициллин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, тетрацилин, эритромицин и клафоран), которое показало, что ни один из антибиотиков не обладает 100%-ной антимикробной активностью на сформированной коллекции бактериальных культур, в то время как пары гомологичных фаговых штаммов лизируют все использованные изоляты соответствующих патогенов. Пилотная технология получения комбинированного фагового препарата включала отдельное культивирование каждого из 8 штаммов, объединение фаголизатов, стерилизующую фильтрацию и добавления консерванта хинозола (0, 01%). Финальный титр всех штаммов бактериофагов составлял не менее 10^6 БОЕ/мл. Эффективность готовой серии препарата была оценена в ходе клинических испытаний на 50 пациентах-волонтерах с диагнозом хронический гнойный отит в стадии обострения. Пациентам промывали фаговым препаратом полость среднего уха три раза в день по 20 мл. Кроме того, в слуховой проход больным вводили турунду, пропитанную бактериофагами, на 2 ч также три раза в

Таблица 2. Основные биологические свойства бактериофагов, отобранных в комбинированный лечебный фаговый препарат [29]

Фаг	Клетка-хозяин	Количество лизируемых изолятов патогенов (всего изолятов)	Латентный период, мин. (продолжительность литического процесса)	Урожайность, БОЕ/кл (выход фага в расчете на одну клетку)	Устойчивость к повышенным температурам, °С	Устойчивость к рН среде
PA5	<i>P. aeruginosa</i>	35 (40)	35	150	60	5,0–9,5
PA2	<i>P. aeruginosa</i>	30 (40)	48	100	55	5,0–9,0
STRP11	<i>St. pyogenes</i>	22 (25)	45	50	55	5,5–8,5
STRP12	<i>St. pyogenes</i>	19 (25)	40	35	50	5,5–8,5
PV19	<i>Pr. vulgaris</i>	21 (30)	30	200	55	5,0–9,0
PV22	<i>Pr. vulgaris</i>	27 (30)	32	170	55	5,5–8,5
SA3	<i>S. aureus</i>	32 (40)	37	32	50	5,5–8,0
SA40	<i>S. aureus</i>	31 (40)	42	47	50	5,5–8,0

день. После проведенного 7–10 дневного курса лечения у всех пациентов отмечалось прекращение гноетечения, а, по данным бактериологического анализа, в течение последующих 6 мес. наблюдения патогенная микрофлора не высевалась из полости среднего уха [29].

В следующем исследовании, проведенном специалистами ФГУП «НПО «Микроген» в сотрудничестве с врачами ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова, приняли участие 136 больных хроническим гнойным риносинуситом (ХГРС). Пациенты, в зависимости от выбора препарата, используемого для промывания верхнечелюстных пазух, были разделены на три группы: первую группу ($n = 52$) составили больные, которым проводилось промывание воспаленной пазухи 0,9% NaCl с последующим введением препарата Пиобактериофаг поливалентный очищенный, представляющего собой смесь фаголизатов стафилококков, стрептококков, протей синегнойной палочки, клебсиелл пневмонии, эшерихии коли (производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, филиал в г. Уфе «Иммунопрепарат», регистрационный номер P.92.203.22), в виде монотерапии; вторую группу ($n = 34$) лечили препаратом Пиобактериофаг в сочетании с внутримышечным введением антибиотика; для третьей группы ($n = 50$) использовали традиционный метод терапии с промыванием пораженной пазухи раствором фурацилина в разведении (1:5000) и внутримышечным введением антибиотика. Использовали антибиотик цефалоспоринового ряда цефалол по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день курсом 7 дней. По заключению авторов исследования, препарат Пиобактериофаг при местном введении в пазухи улучшал показатели завершенности фагоцитоза, что свидетельствовало о снижении интенсивности воспаления с восстановлением адекватного иммунного ответа слизистых оболочек носа. Применение антибиотиков при лечении больных хроническим гнойным риносинуситом сопровождалось сохранением признаков воспаления в виде активации нейтрофильного звена иммунной системы, увеличением внеклеточной пероксидазной активности и угнетением процесса фагоцитоза с нарушением механизмов завершенности в клетках [30]. На основании полученных результатов был получен патент РФ на способ лечения хронических гнойных риносинуситов, защищающий следующую схему фаготерапии: в верхнечелюстную пазуху вводят препарат пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий в объеме 5–10 мл 2 раза в день с интервалом 12 ч в течение 6 дней. С первого дня лечения препарат вводят также интраназально в объеме 3 мл 2 раза в день в течение 21 дня. Использование изобретения обеспечивает длительную ремиссию заболевания в результате восстановления адекватного иммунного ответа и отсутствия угнетения состояния клеточного представительства слизистой оболочки носа и синусов, стабильность синтеза секреторного иммуноглобулина класса А, нормализацию показателей завершенности фагоцитоза, максимальную элиминацию патогена со слизистых оболочек носа и синусов [31].

Коллективом исследователей из ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава» были получены результаты обследования и

лечения студентов с компенсированной формой хронического тонзиллита стафилококковым бактериофагом. По их данным, *S. aureus* высевался у 92,5% обследованных пациентов. В процессе исследования была выявлена высокая чувствительность культур золотистого стафилококка к стафилококковому бактериофагу (97,4%). У всех обследованных пациентов с хроническим тонзиллитом в результате монофаготерапии и комбинированного лечения с использованием фага и аппарата «Тонзиллор» наблюдалось клиническое улучшение и уменьшение высеваемости *S. aureus* со слизистой оболочки миндалин [32].

Целью следующего клинического испытания было обоснование возможности включения бактериофагов в современные стандарты лечения острого или обострения хронического ларингита. Исследование выполнено у 80 лиц голосоречевых профессий (вокалистов, дикторов, артистов, лекторов, преподавателей) с трудовым стажем $15,2 \pm 10,4$ лет. В среднем длительность хронического ларингита составляла у них $6,8 \pm 5,4$ лет, а частота обострений за год – от 2 до 8 раз. Изучение микробного пейзажа слизистой гортани показало, что наиболее часто (в 48,2% случаев) высевался *S. aureus*, далее по частоте высеваания шли стрептококки: *Str. anhaemolyticus* – 14,3%, *Str. haemolyticus* – 10,7%, *Str. viridans* – 7,1% и *Str. pyogenes* – 7,1% и у 5,3% обследованных больных были высеяны грамположительные кокки (*Ent. faecium*). Все пациенты с учетом технологии лечения были разделены на две группы: первая, состоявшая из 58 пациентов, помимо стандартной симптоматической терапии, получала инстилляцию специфического бактериофага по 0,5–1 мл в гортань с последующей аппаратной вибрацией области гортани, вторая (22 человека) – только стандартное лечение в виде антибиотиков широкого спектра действия и симптоматических препаратов. Сравнимые группы в исходном состоянии не различались по возрасту, длительности заболевания, частоте обострения хронического ларингита и тяжести настоящего обострения. Все больные закончили лечение с улучшением своего состояния, однако полное клиническое и функциональное восстановление имело место у 53,4% больных первой группы и лишь у 18,2% второй, а эффект от лечения сохранялся у больных, принимавших бактериофаги, в среднем $9,4 \pm 3,6$ мес., в то время как у пациентов, подвергавшихся антибиотикотерапии, всего $7,7 \pm 3,3$ мес. ($p = 0,038$). При этом у 66,6% пациентов первой группы обострений в течение года не было ($p < 0,01$), а во второй были у всех пациентов. Таким образом, использование в комплексном лечении таких пациентов специфического бактериофага в виде инстилляций в гортань позволило существенно сократить продолжительность лечения, достичь более длительной ремиссии и снизить частоту последующих обострений [33].

В последнее время в нашей стране востребованность бактериофагов в качестве терапевтических средств при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов значительно возросла. Так, в работах Славского А.Н. и соавт. и Носули Е.В. рекомендуется применение Пиобактериофага поливалентного (Секстафаг®, ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) при лечении острого бактери-

ального риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита, ларингита, а также паратонзиллярного абсцесса. Способ применения препарата Секстафаг зависит от характера и локализации патологического процесса: он может применяться местно, в виде полосканий, орошений, аппликаций; для введения в околоносовые пазухи, полость среднего уха, промывания полости абсцесса. При инфекциях ЛОР-органов для внутрисполостного введения необходимо использовать от 2,0 до 20,0 мл 1–3 раза в день. Длительность лечения Секстафагом составляет от 5 до 15 дней. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения. Авторы отмечают привлекательность бактериофагового препарата для применения в педиатрической практике, так как он разрешен к использованию у детей с момента рождения [34, 35]. На конгрессе Российского общества ринологов в Нижнем Новгороде 25–27 июня 2015 г. применению бактериофагов в оториноларингологии был посвящен отдельный симпозиум, на котором обсуждался в том числе новый

эффективный метод доставки бактериофагов к очагу инфекции с помощью компрессионного небулайзера, позволяющий достичь выраженного терапевтического эффекта уже на третий день лечения [36].

Таким образом, в условиях роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам разработка новых альтернативных лечебных технологий и антимикробных препаратов приобретает все большую значимость. По заявлению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лекарственная устойчивость микроорганизмов может в скором времени нивелировать достижения современной медицины, в том числе в борьбе с инфекционными заболеваниями, сделав их неуправляемыми [37]. Фаготерапия потенциально обладает возможностями эффективного ответа на изменения, возникающие в популяции бактериальных патогенов и в наши дни становится парадигмой лечебного и профилактического направления в медицине при терапии гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации у детей и взрослых [38].



ЛИТЕРАТУРА

- Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Лечащий врач*, 2003, 8: 48–54.
- Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Гнойно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и верхних дыхательных путей: актуальность проблемы и пути решения. *Вестн. оторинолар.*, 2004, 1: 3–13.
- Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. *Справочник поликлинического врача*, 2002, 1: 29–32.
- Морозова С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей. *РМЖ*, 2005, 13, 26 (250): 1748–1751.
- Dagnelie CF. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam, 1994.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В., Выпуск VII, Москва, 2006, с. 659–667.
- Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. Sinus and Allergy Partnership. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, 2000, 123, 1: 2: 1–32.
- Bruynoghe, R and Maisin J (1921) «Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque», *Compt. Rend. Soc. Biol.* 85:1120-1121.
- Beckerich, A and Hauduroy, P (1922) Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde, *Compt. Rend. Soc. Biol.* 86:168.
- Davison, WC (1922) The Bacteriolytic Therapy of Bacillary Dysentery in Children: Therapeutic Application of Bacteriolytics; d'Herelle's Phenomenon , *Am. J. Dis. Child.* 23:531-534.
- da Costa Cruz, J. (1923) O Bacteriophago em therapeutica, *Brazil-Med.* 1:298-300.
- Smith, J. (1924) «The Bacteriophage in the treatment of typhoid fever». *Br Med J.*, 2 (3315): 47–49.
- Spence, RC and McKinley, EB (1924) Therapeutic Value of Bacteriophage in Treatment of Bacillary Dysentery, *South. M. J.* 17: 563-568.
- Dutton, LO. The probable role of the bacteriophage in streptococcus infections, *J. Lab. ang Clin. Med.*, 1925-26, xi, 763.
- Adams MH. Bacteriophages. Interscience Publishers, 1959, 592 p.
- Гольдфарб Д.М. Бактериофагия. Под ред. Тимакова В.Д. М.: Медгиз, 1961, 299 с.
- Раутенштейн Я.И. Бактериофагия. М.: Из-во АН СССР, 1955.
- Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага. *Генетика*, 2001, 37(7): 869–887.
- Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред.) Бактериофаги. Биология и практическое применение. Перевод с англ. М.: Научный мир, 2012. 640 с.
- Крестовникова В. А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей. *Журн микробиол*, 1947, 11: 56–65.
- Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. *Вестн. биотехнол. им. Ю.А. Овчинникова*, 2010, 2: 28–33.
- Преображенский Н.А. Проблема консервативного лечения больных хроническим гнойным средним отитом. Н.А. Преображенский, И.И. Гольдман, А.И. Липкин. *Вестн. оторинолар.*, 1982, 2: 18–20.
- Кривохатская Л.Д. О возможности повышения бактериолизитической активности синегнойного бактериофага при хроническом гнойном среднем отите. Л.Д. Кривохатская, А.С. Чермеркин. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*, 1984, 5: 55–58.
- Волосевич Л.Л., Кривохатская Л.Д., Чермеркин А.С. Эффективность применения лечебных бактериофагов у больных хроническим гнойным мезотимпанитом. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*, 1985, 3: 55–59.
- Боговазова Г.Г. Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсиелл. Г.Г. Боговазова, Н.Н. Ворошилова, В.М. Бондаренко и др. *ЖМЭИ*, 1992, 3: 30–33.
- Саканделидзе В.М. Комплексное применение специфических фагов и антибиотиков при различных инфекционных аллергиях. *Врачеб. Дело*, 1991, 3: 60–62.
- 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., С.32–35.
- Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*, 1997, 2: 55.
- Жиленков Е.Л., Попов Д.В., Попова В.М., Дарбева О.С., Майская Л.М. Совершенствование методов конструирования бактериофагов для лечения лор-патологии. *Биопрепараты*, 2002, 2-6: 2-6.
- 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, режим доступа: http://fr.rae.ru/pdf/2007/04/2007_04_20.pdf.
- 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. Патенто-обладатель: 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.
- Худогонова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рышма М.А., Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*, 2011, 6(5): 175–180.
- Зарипова Т.Н., Мухина В.И., Чуйкова К.И. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита – лиц голосоречевых профессий. www.medline.ru, том 14, Оториноларингология, 26 октября 2013, режим доступа: http://www.medline.ru/public/pdf/14_080.pdf.
- Славский А.Н., Пшонкина Д.М., Свистушкин В.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ Педиатрия*, 2014, 19: 1-4, режим доступа: <http://www.bacteriofaag.ru/upload/iblock/e9b/e9ba59e7cc685c7eeac9795e87d8afc9.pdf>.
- Носуля Е.В. Перспективы применения бактериофагов в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*, 2015, 1: 80-83, doi: 10.17116/otolrino201580180-83, режим доступа: <http://www.bacteriofaag.ru/upload/iblock/b5f/b5fffb1662ddc6b26b36f89cb31e88b9.pdf>.
- Сайт ФГУН НПО «Микроген», режим доступа: <http://www.bacteriofaag.ru/press/news/na-kongresse-rossijskogo-obshchestva-rinologov-v-nizhnem-novgorode-otmetili-preimushchestva-bakterio/>.
- Сайт Всемирной организации здравоохранения, режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru> – (Дата обращения: 01.03.2014).
- Бондаренко В.М. Новые горизонты бактериофаготерапии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал), 2013, №4, С. 1-12, режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/novye-gorizonty-bakteriofagoterapii>.