BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91

Обзорная статья / Review article



# Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы

**Г.Н. Никифорова[1]✉,** ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru
**Г.Г. Асриян[1],** ORCID: 0000-0002-1694-7333, asriyangarikmd@gmail.com
**М.М. Гуркова[2],** mgurkova@micromir.bio
**П.С. Артамонова[1],** ORCID: 0000-0002-4506-4599, polina_lokshina2901@mail.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Научно-производственный центр «Микромир»; 107031, Россия, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр. 1

**Резюме**

Бактериофаги – вирусы, поражающие бактерии, – крупнейшая из известных групп вирусов, которые в своем строении в основном имеют двуцепочечную геномную ДНК, но среди них также встречаются группы с двуцепочечной РНК и одноцепочечными ДНК и РНК. Общая популяция насчитывает примерно $10^{31}$–$10^{32}$ фагов, они играют важнейшую роль в регуляции мирового количества бактерий. Достаточно сложное и многообразное взаимодействие этих представителей микромира продолжается на протяжении всей истории их существования на нашей планете. Вопрос об использовании бактериофагов в лечении пациентов с различными бактериальными инфекциями до настоящего времени остается в полной мере неизученным. Сама идея применения этих микроорганизмов в терапевтических целях берет свое начало со времен Первой мировой войны, когда французский биолог и исследователь Феликс д'Эрелль открыл особый вид «пожирающих бактерии» вирусов, на основе которых им были созданы препараты для лечения больных дизентерией.

На сегодняшний день накоплен достаточно большой клинический опыт использования фаговых препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного, желудочно-кишечного, урогенитального тракта, а также в терапии и профилактике гнойно-септических процессов и внутрибольничных инфекций.

Слизистая оболочка верхних отделов дыхательных путей является первым рубежом защиты организма от различных респираторных патогенов. Возможность бактериофагов прикрепляться к поверхностному слою слизи – муцину, формируя противобактериальную защиту слизистой оболочки и снижая таким образом уровень колонизации слизи бактериальными патогенами, обусловливает их эффективное использование в лечении и профилактике воспалительных заболеваний лор-органов.

Благодаря уникальным свойствам бактериофагов, особенностям жизнедеятельности и взаимодействия с бактериальной клеткой их применение представляется перспективным для лечения пациентов с инфекционной патологией верхних отделов дыхательных путей.

**Ключевые слова:** бактериальные инфекции, бактерии, бактериофаги, антибиотики, антибиотикорезистенстность

**Для цитирования:** Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. *Медицинский совет.* 2021;(6):83–91. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects

**Galina N. Nikiforova[1]✉,**ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru
**Garik G. Asriyan[1],** ORCID: 0000-0002-1694-7333, asriyangarikmd@gmail.com
**Marina M. Gurkova[2],** mgurkova@micromir.bio
**Polina S. Artamonova[1],** ORCID: 0000-0002-4506-4599, polina_lokshina2901@mail.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Research and Production Center "Mikromir"; 5/23, Bldg. 1, Nizhny Kiselny Lane, Moscow, 107031, Russia

**Abstract**

Bacteriophages - viruses infecting bacteria are the largest known group of viruses, which in their structure mainly have double-stranded genomic DNA, but among them there are also groups with double-stranded RNA and single-stranded DNA and RNA. The total population is about $10^{31}$–$10^{32}$ phages, they play an essential role in the regulation of the world's number of bacteria. The rather complex and diverse interaction of these representatives of the microcosm continues throughout the history of their existence on our planet. The question of the use of bacteriophages in the treatment of patients with various bacterial infections still

© Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С., 2021

remains completely unexplored. The very idea of using these microorganisms for therapeutic purposes dates back to the First World War, when the French biologist and researcher Felix d'Hérelle discovered a special type of «bacteria-eating» viruses, on the basis of which he created drugs for the treatment of patients with dysentery.
To date, a fairly large clinical experience has been accumulated in the use of phage preparations in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory, gastrointestinal, urogenital tract, as well as in the therapy and prevention of purulent-septic processes and nosocomial infections. The mucous membrane of the upper respiratory tract is the first line of defense against various respiratory pathogens. The ability of bacteriophages to attach to the surface layer of mucus - mucin, forming an antibacterial protection of the mucous membrane and thus reducing the level of colonization of mucus by bacterial pathogens, determines their effective use in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract.
Due to certain unique properties of bacteriophages, peculiarities of vital activity and interaction with a bacterial cell, their use seems to be promising for the treatment of patients with infectious diseases of the upper respiratory tract.

**Keywords:** bacterial infections, bacteria, bacteriophages, antibiotics, antibiotic resistance

**For citation:** Nikiforova G.N., Asriyan G.G., Gurkova M.M., Artamonova P.S. Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(6):83–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусы являются простейшими неклеточными биологическими объектами, способными размножаться только в клетках других организмов. Эти самые многочисленные представители жизни на нашей планете широко распространены в природе и могут поражать все виды живых организмов. Вирусы характеризуются рядом уникальных свойств, отличающих их от простейших, грибков, бактерий – микроорганизмов, имеющих клеточное строение. Вирусы не имеют рибосом и цитоплазматических органелл, их воспроизводство обеспечивает клетка-хозяин. Молекула вирусного генома наделена необычайной способностью перестраивать жизнедеятельность клетки таким образом, что она перестает узнавать собственную генетическую информацию и функционирует в соответствии с генетической программой вируса, синтезируя вирусоспецифические молекулы. С этой точки зрения вирусы являются абсолютными генетическими паразитами клетки и содержат нуклеиновую кислоту только одного типа: либо ДНК, либо РНК. Бактериофаги представляют собой вирусы, которые благодаря особенностям своей жизнедеятельности и взаимодействия с бактериальной клеткой могут приводить к ее гибели [1].

## ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И РАЗВИТИЯ ФАГОТЕРАПИИ

По современным представлениям, история существования бактериофагов на нашей планете насчитывает более 2 млрд лет, а их общая популяция состоит примерно из $10^{31}$–$10^{32}$ микроорганизмов. Фаги играют важнейшую роль в регуляции количества бактерий в мире, они ответственны за гибель 20–40% морских бактерий ежедневно [2, 3]. Вирулентные бактериофаги вызывают гибель зараженных ими прокариотических клеток, способны в определенных условиях к стремительному, лавинообразному размножению и уничтожению большого количества чувствительных к ним микроорганизмов. Тем не менее эти вирусы стабильно сосуществуют со своими хозяевами практически во всех природных экосистемах, тем самым исключая однозначную интерпретацию фагов как прямых естественных врагов бактерий. Сосуществование этих биообъектов продолжается на протяжении всей истории их жизни на нашей планете, а взаимодействие и отношения между ними достаточно сложны и многообразны [4].

Учитывая разнообразие бактериофагов, механизмы их взаимодействия с бактериальными клетками могут иметь различные сценарии, однако для всех фагов есть и общие правила существования. Так, являясь облигатными паразитами, бактериофаги не могут осуществлять жизненные функции и размножаться отдельно от бактерии-хозяина. Для поддержания жизнедеятельности первым этапом фаги адсорбируются на поверхности бактериальных клеток. Вирион взаимодействует с рецепторным участком клетки-хозяина и создает устойчивую связь, после чего прикрепление вируса к клетке приобретает необратимый характер. Вторым этапом вирус осуществляет инъекцию своего генетического материала в цитоплазму бактериальной клетки. Как и у всех представителей вирусов, геном бактериофагов представлен в основном двуцепочечной ДНК, но среди них встречаются группы с двуцепочечной РНК и с одноцепочечными ДНК и РНК [5–9]. Для проникновения в клетку фаги используют вирусный лизоцим, локально растворяя клеточную стенку и мембрану бактерий. Дальнейший механизм действия фага зависит от его типа. Различают вирулентные и умеренные бактериофаги. Жизненный цикл вирулентных фагов заключается в выходе зрелых вирионов из клетки в результате ее лизиса после процессов репликации и сборки. Такой вариант жизненного цикла получил название литического. Для умеренных фагов характерен лизогенный жизненный цикл, когда размножение вируса происходит при делении бактерии, за счет фагового генетического материала [10, 11].

Вопрос об использовании бактериофагов с целью лечения больных бактериальными инфекциями до настоящего времени остается открытым и не изученным в полной мере, хотя идея применения этих микроорганизмов в клинике берет свое начало со времен Первой мировой войны, когда французский биолог и исследователь Феликс д'Эрелль открыл особый вид

«пожирающих бактерии» вирусов, на основе которых им были созданы препараты для лечения больных дизентерией [12]. Однако история изучения бактериофагов начинается раньше, с 1896 г., когда британский ученый Эрнест Хэнкин обнаружил, что воды индийских рек Ганг и Джанма обладают антибактериальной активностью [13]. Ученый установил, что в 1 мл воды Ганга на входе в город содержится 100 000 бактерий, в то время как на выходе всего 90. Э. Хэнкин предположил, что в воде содержится неизвестная биологическая субстанция, предупреждающая развитие и распространение холеры. Он установил, что данная сущность легко проходит через фарфоровые фильтры с микропорами, но устраняется при кипячении. Явление самоочищения воды в Ганге в то время не нашло объяснения и получило название «феномен Хэнкина» [14]. В 1917 г. такой же феномен обнаружил грузинский ученый Г.Г. Элиава, наблюдавший очищение воды от возбудителя холеры в воде реки Мтквари [15].

На рубеже XIX и XX вв. Н.Ф. Гамалея опубликовал статью, в которой описал внезапную гибель *Bacillus antracis* в дистиллированной воде, после чего вода приобрела способность лизировать эти микроорганизмы. Он предположил, что бактерии при распаде образуют литические ферменты, которые специфически действуют на прокариотические клетки того же вида, вызывая их разрушение [16]. Несколько позже английский исследователь и врач Ф. Творт в журнале Lancet описал возникновение белых пятен на бактериальном газоне чашек Петри, при детальном исследовании которых были обнаружены погибшие бактерии. Пятна вновь появлялись при перенесении их содержимого на новый бактериальный газон других чашек. Ф. Твортом было выдвинуто 3 гипотезы, объясняющие данное явление, одна из которых предполагала существование вируса, способного вызывать смерть бактерий [17].

Как уже упоминалось, первое использование фагов в качестве лечебных антибактериальных препаратов было предложено Ф. д'Эреллем, который в 1919 г. применил их для лечения тяжелой дизентерии у детей в Парижской больнице. Предварительно препарат ввели самому д'Эреллю и еще нескольким сотрудникам больницы для подтверждения его безопасности, после чего фаги были использованы у трех детей с тяжелой формой дизентерии. Симптомы у пациентов полностью исчезли уже через сутки после введения противодизентерийного бактериофага [18]. За идею применения бактериофагов д'Эрелль был 8 раз номинирован на Нобелевскую премию, но присуждена она ему так и не была. Однако его открытие совершило переворот в медицине, применение бактериофагов в терапевтических целях начало принимать широкие масштабы, достигшие своего пика в 30–40-е гг. прошлого века. В 1921 г. Р. Брюноже и Д. Мэйсин впервые использовали фаги при лечении пациентов со стафилококковой инфекцией. Препараты вводились непосредственно в открытые хирургические раны, инициируя значительную положительную динамику уже через сутки [19]. В 1924 г. в Рио-де-Жанейро началось производство противодизентерийных бактериофагов. В Индии в 1930-е гг. под руководством д'Эрелля были созданы два центра для производства противохолерных бактериофагов, применение которых позволило сократить смертность от данной инфекции до 10%. В Париже до начала Второй мировой войны изготавливались 5 фаговых препаратов против различных бактериальных инфекций, поставщиком этих препаратов являлась существующая и по сей день компания L'Oréal. В 1940-е гг. в США компанией Eli Lilly & Co производилось 7 препаратов бактериофагов для лечения абсцессов, гнойных ран, вагинитов, мастоидитов, острых и хронических инфекций верхних отделов дыхательных путей. Бактериофагами начали лечить буквально все: воспалительные заболевания органа слуха, дыхательной и мочеполовой систем, инфицированные раны, фурункулез, термические поражения кожи, флегмоны и даже сепсис. Появлялись данные об успешном применении фагов в лечении дизентерии, брюшного тифа, холеры и ряда других заболеваний. Бактериофаги наносились непосредственно на пораженные участки, применялись в виде аэрозолей, перорально, на более поздних этапах – внутримышечно, внутривенно, доставлялись непосредственно в перикард и плевральную полость. Повальное увлечение фагами на тот момент происходило на фоне крайне слабого знания как природы и биологии самих фагов, так и особенностей их взаимодействия с бактериальной клеткой [20, 21].

Поскольку увидеть и детально изучить бактериофаги на том уровне развития науки не было возможности, их специфичность и литическая активность оставались неизвестными, а приготовление лекарственной субстанции больше походило на алхимию. По свидетельству самого д'Эрелля, проведенный им однажды анализ 20 препаратов не выявил ни в одном из них присутствие бактериофагов [18]. Фаготерапия оставалась актуальной до открытия антибиотиков. С началом эры антибиотикотерапии, учитывая проблемы с технологией производства, хранения, трудности в изучении биологии бактериофагов и их лечебного действия на организм, фаготерапия была практически предана забвению. Использование антибиотиков обусловило на тот момент наиболее простое и надежное решение большинства клинических задач.

Однако полностью изучение бактериофагов не прекратилось, их разработка и применение в качестве лекарственных препаратов продолжались в Советском Союзе и позднее в Чехии и Польше. Основателем советской школы фаготерапии считается Г. Элиава. С д'Эреллем их связывали не только общие научные интересы, но и дружба. В 1937 г. в Советском Союзе было проведено изучение профилактической эффективности дизентерийного поливалентного бактериофага (50% Shiga, 25% Hiss и 25% Flexner), использование данного препарата позволило в 2 раза снизить заболеваемость дизентерией [22]. В 1939 г. результаты исследования показали значимый лечебный эффект противодизентерийного бактериофага, разработанного Московским институтом вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова [23].

В 1940 г. была разработана «Инструкция по применению бактериофага при лечении ран», которая получила одобрение Главного санитарного управления Красной Армии и в дальнейшем применялась для лечения солдат во время финской и Великой Отечественной войн. В 1941 г. была предложена стратегия борьбы с анаэробными инфекциями, заключавшаяся в комбинированном применении бактериофагов и противогангренозной сыворотки, основанная на предположении, что фаговый препарат лизирует бактерии, а сыворотка нейтрализует их токсины [24].

В 1960 г. широкое изучение и производство фагов в СССР прекратились. Однако единичные исследования продолжались, фаготерапия успешно использовалась в лечении ожоговых и постоперационных больных, подавлении и предупреждении вспышек внутрибольничных инфекций, при дизентерии и кишечных дисбиотических состояниях. По данным сравнительного исследования эффективности применения антидизентерийной сыворотки и бактериофагов, проведенного в 1960-х гг., у больных дизентерией детей от 2 до 5 лет серотерапия значительно снижала выраженность интоксикационного синдрома, в то время как фаготерапия лучше купировала повреждение слизистого слоя в толстой кишке [25, 26]. Е.Г. Бабалова и др. в своей работе также применяли фаготерапию у детей, больных дизентерией, демонстрируя высокую эффективность такого лечения [27]. Одним из самых известных случаев использования бактериофагов в СССР был опыт их эффективного применения для профилактики вспышек кишечных инфекций в Узбекистане, заключавшегося в снижении заболеваемости дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями в десятки раз [28]. Постепенно исследованием бактериофагов стал заниматься целый ряд советских научных центров. В 1980-е гг. производство лечебных препаратов было налажено в Тбилиси, Уфе, Саратове, Перми, Нижнем Новгороде. В зарубежной литературе признается колоссальная роль СССР и России в развитии фаготерапии. Интерес к ней в мире возрастает в последние десятилетия в связи с широким распространением микробной антибиотикорезистентности. Так, за период 1917–1965 гг. было опубликовано 11 405 научных работ, посвященных бактериофагам, в 1965–2000 гг. их количество возросло до 33 000, а за последние 15 лет эта цифра едва ли не удвоилась.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАГОТЕРАПИИ

В наше время в лечении инфекционных больных используются исключительно фаги, обладающие литическим жизненным циклом, именно для них характерно быстрое бактерицидное действие [29, 30]. В современной медицине применяются т. н. хвостатые фаги – *caudovirales* (tailed phages). Эти вирусы составляют около 96% всех описанных бактериофагов [8]. Хвостатые фаги подразделяются на три семейства:

1) *Podoviridae* – имеющие короткий несократимый хвостовой отросток (хвост);
2) *Siphoviridae* – снабженные длинным несократимым хвостом;
3) *Myoviridae* – обладающие сократимым хвостом.

Фаги способны проникать в микробные ассоциации и разрушать биопленки, открывая доступ к бактериальным клеткам не только себе, но и представителям клеточного иммунитета – нейтрофилам. Таким образом, можно сделать вывод, что бактериофаги и нейтрофилы могут работать сообща, направляя свои силы на борьбу с бактериальной инфекцией. Эта особенность фагов была продемонстрирована сотрудниками Технологического института Джорджии и затем подтверждена в исследовании на лабораторных мышах, зараженных синегнойной палочкой, вызывавшей острую инфекцию верхних дыхательных путей [31, 32].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой клинический опыт использования бактериофагов для лечения гнойно-септических заболеваний, инфекционных поражений кишечника, респираторного и урогенитального трактов. Бактериофаг в комплексе с антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда использовался для лечения госпитального сальмонеллеза, что позволило сократить сроки лечения пациентов в 2,5 раза [33]. Фаготерапия широко применяется для лечения пациентов ожоговых отделений: так, добавление в схему терапии таблетированных форм бактериофагов позволило достичь положительной клинической динамики у 92,6% пациентов с ожоговой травмой по сравнению с 42,5% пациентов в контрольной группе [34]. Важным аспектом фаготерапии является возможность ее использования для лечения внутрибольничных инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, а также эрадикации метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка [35, 36]. Результаты ряда зарубежных исследований показали определенные перспективы бактериофагов в лечении заболеваний с поражением слизистой оболочки верхних и нижних отделов дыхательных путей. Возможные способы применения фаговых препаратов весьма разнообразны и предполагают местное использование в виде различных аэрозолей, растворов и гелей, а также пероральный, подкожный, внутримышечный и внутрибрюшинный варианты введения [37].

Слизистая оболочка верхних отделов дыхательных путей является первым рубежом защиты организма от различных респираторных патогенов. Научные исследования показали возможность бактериофагов прикрепляться к поверхностному слою слизи – муцину, формируя противобактериальную защиту слизистой оболочки и снижая таким образом уровень колонизации слизи бактериальными патогенами [38–40].

Препараты бактериофагов демонстрируют эффективность в лечении и профилактике воспалительных заболеваний лор-органов. По данным литературы, фаготерапия успешно применяется у пациентов с хроническим тонзиллитом, авторы отмечают снижение степени высеваемости с поверхности небных миндалин золотистого стафилококка [41]. Внутрипазушное введе-

ние пиобактериофага применяется у больных риносинуситом, в результате снижается интенсивность воспалительных реакций и наблюдается восстановление иммунного ответа со стороны слизистой оболочки полости носа [42].

Условиями успешного использования бактериофагов в клинической практике является правильная методика применения и составления фагопрепарата, что лежит в основе деятельности научно-производственного центра «Микромир» (НПЦ «Микромир»). Основной концепцией центра являются экологичное воздействие на микробиом человека и стабилизация динамического равновесия микробиоценоза того или иного биотопа путем воздействия на него фагов.

Бактериофаги являются естественной частью микроэкологии слизистых оболочек, которые рассматриваются сотрудниками НПЦ «Микромир» как основное место применения препаратов. Для создания и производства таких средств используются уникальные методики поиска и выделения новых бактериофагов из природной среды в условиях сертифицированных бактериологических и вирусологических лабораторий, а также производственного корпуса, организованного в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики GMP. Производство и разработка качественных фаготерапевтических средств НПЦ «Микромир» основываются на следующих строгих критериях отбора бактериофагов.

1. Препарат должен включать в состав строго вирулентные фаги с широким литическим спектром по отношению к штаммам конкретного патогена.
2. Все фаги, входящие в состав препарата, не должны взаимодействовать с представителями нормального микробиома.
3. Препарат должен включать несколько видов вирусов, которые существенно отличаются друг от друга по специфике взаимодействия с клеткой-мишенью.
4. Препарат должен подавлять большинство представленных в биотопе бактерий.
5. Состав препарата должен актуализироваться каждые 2–3 мес. с учетом особенностей микробного пейзажа биотопа.

На основании вышеуказанного методологического подхода вирусологами НПЦ «Микромир» успешно разработаны фаговые препараты для профилактики и лечения воспалительных заболеваний, одним из которых является гель «Отофаг».

Первым этапом при конструировании препарата исследователи подобрали форму, в которой бактериофаги длительно сохраняют свою активность и не вызывают аллергических реакций. После серии проведенных экспериментов была выбрана удобная для применения форма геля с нейтральным pH. На основе клинического материала, полученного от пациентов с заболеваниями лор-органов, были выявлены особенности микробного пейзажа и проанализирован его состав. В результате исследований было показано, что в инфекционном процессе принимает участие ассоциация микроорганизмов. На основе полученных данных сотрудниками НПЦ «Микромир» был определен перечень бактерий, наиболее часто присутствующих в клинических материалах пациентов с воспалением верхних отделов дыхательных путей и уха. После поиска и проверки эффективности 2–3 видов бактериофагов к каждой из бактерий, составляющей микропейзаж биотопа, был сконструирован препарат на основе 32 видов вирулентных бактериофагов, подавляющих рост следующих патогенных бактерий: *Bacteroides spp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria spp., Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*.

Гель «Отофаг» может применяться не только с целью профилактики бактериальных воспалительных заболеваний уха, носа и околоносовых пазух, глотки, а также других острых респираторных заболеваний, но и для профилактики бактериальных осложнений при хирургических вмешательствах на лор-органах. В 2015 г. были опубликованы клинические рекомендации «Санация носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала с помощью гигиенического средства «Отофаг»» [43]. Эффективность и безопасность применения данного препарата была также продемонстрирована в терапии беременных пациенток с риносинуситом. В результате лечения у наблюдаемых были отмечены снижение количества патогенных бактерий в отделяемом из полости носа и субъективное улучшение состояния. Обращает на себя внимание отсутствие побочных эффектов как у самих женщин, так и у плодов [44].

Разработки НПЦ «Микромир» также включают в себя препараты для лечения и профилактики урогенитальных инфекций («Урофаг»), воспалительных заболеваний кожи («Фагодерм»), инфекционных заболеваний половых органов («Фагогин»), для лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта («Фагодент»).

Препараты бактериофагов и сами фаги обладают рядом важных свойств. Так, они:

- абсолютно безопасны и нетоксичны для человека, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными средствами, в т. ч. у беременных женщин, кормящих матерей и у детей любого возраста, включая недоношенных;
- являются высокоспецифичными, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормального микробиома, и приводят к формированию лекарственной резистентности;
- являются саморегулирующимися организмами. Когда все бактерии поражены, количество бактериофагов начинает уменьшаться. В отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро удаляются из организма;
- эффективны в монотерапии, но могут быть также использованы и в комбинации с антибиотиками;

- постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет им соответствовать современной этиологии заболеваний;
- являются высокостабильными и могут храниться в течение длительного периода времени;
- имеют историю успешного использования в ограниченных масштабах в различных частях мира.

Антибиотики усиливают защитную функцию организма, действуя во время продвинутой и острой фаз инфекционного процесса. При рациональном выборе антибактериальные препараты оказывают заметный и быстрый лечебный эффект, уничтожая не только патогенные микроорганизмы, но и представителей нормобиома.

Применение бактериофагов – один из перспективных способов усиления защитной системы организма. Клиническая практика показывает, что использование препаратов на основе вирулентных фагов эффективно как с целью профилактики, так и на всех этапах развития инфекционного процесса [45, 46].

Улучшая приспособительную функцию организма, бактериофаги ограничивают рост патогенов и не затрагивают представителей нормального микробиома. Таким образом, применение бактериофагов в лечении заболеваний верхних дыхательных путей является перспективным, а в некоторых случаях может стать альтернативой антибиотикотерапии или же применяться в комбинации с ней. Возможность замещения антибиотиков препаратами фагов в случае, когда применение первых необоснованно, поможет снизить частоту и риск развития антибиотикорезистентности [47, 48].

Применение комплексных средств с бактериофагами оправдано у пациентов:

- имеющих противопоказания к применению антибиотиков или установленную поливалентную устойчивость к ним;
- ожидающих результатов бактериального исследования, в состоянии которых нет угрозы жизни;
- после или во время проведения курса антибиотикотерапии;
- с хроническими заболеваниями.

Бактериофаги могут использоваться в качестве препаратов первого выбора в случае эмпирического назначения терапии бактериальной инфекции [49, 50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фаготерапия займет подобающее ей место в арсенале врачей, когда произойдет смена основной парадигмы антиинфекционной терапии – необходимость поддержания гомеостаза холобионта, когда будут разработаны методики оценки стабильности микробиома (резистентности колонизации), а произведенные в соответствии с надлежащей производственной практикой GMP средства с бактериофагами будут рассматриваться как средства экологической коррекции микробиома, а не последней надежды.

Поступила / Received 18.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

### Список литературы

1. Tikunova N.V., Vlassov V.V. Bacteriophages: The Enemies of Our Enemies. *Science first hand.* 2013;(3):30–41. Available at: https://scfh.ru/en/papers/bacteriophages-the-enemies-of-our-enemies/.
2. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет.* 2013;(10):72–75. doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-72-75.
3. Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A Historical Overview of Bacteriophage Therapy as an Alternative to Antibiotics for the Treatment of Bacterial Pathogens. *Virulence.* 2014;5(1):226–235. doi: 10.4161/viru.25991.
4. Skurnik M., Strauch E. Phage Therapy: Facts and Fiction. *Int J Med Microbiol.* 2006;296(1):5–14. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
5. Головин С. Бактериофаги: убийцы в роли спасителей. *Наука и жизнь.* 2017;(6):26–33. Режим доступа: https://nkj.ru/archive/articles/31498/.
6. Young R. Bacteriophage Lysis: Mechanism and Regulation. *Microbiol Rev.* 1992;56(3):430–481. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372879/.
7. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology. In: Kutter E., Sulakvelidze A. (eds). *Bacteriophages: Biology and Applications.* Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: CRC Press; 2005, pp. 29–66. Available at: https://academia.edu/26970745/BACTERIOPHAGES_Biology_and_Applications.
8. Schappert S.M., Burt C.W. Ambulatory Care Visits to Physician Offices, Hospital Outpatient Departments, and Emergency Departments: United States, 2001-02. *Vital Health Stat 13.* 2006;(159):1–66. Available at: https://cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_159.pdf.
9. Майская Л.М., Дарбеева О.С., Парфенюк Р.Л. Методика определения фагочувствительности штаммов, выделенных от больных, к препаратам бактериофагов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2003;(2):22–23.
10. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus Bacteria-Novel Approaches to Phage Therapy as a Tool against Multidrug-Resistant Pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2326–2336. doi: 10.1093/jac/dku173.
11. Schuch R., Fischetti V.A., Nelson D.C. A Genetic Screen to Identify Bacteriophage Lysins. *Methods Mol Biol.* 2009;502:307–319. doi: 10.1007/978-1-60327-565-1_18.
12. Häusler T. *Viruses vs. Superbugs: A Solution to the Antibiotics Crisis?* New York: MacMillan; 2008. 292 p.
13. Abedon S.T., Thomas-Abedon C., Thomas A., Mazure H. Bacteriophage Prehistory: Is or Is Not Hankin, 1896, A Phage Reference? *Bacteriophage.* 2011;1(3):174–178. doi: 10.4161/bact.1.3.16591.
14. Adhya S., Merril C. The Road to Phage Therapy. *Nature.* 2006;443(7113):754–755. doi: 10.1038/443754a.
15. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years after the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol.* 2017;74(2):277–283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x.
16. Гамалея Н.Ф. Бактериолизины – ферменты, разрушающие бактерии. *Русский архив патологии.* 1898;(6):607–613.
17. Twort F. An Investigation on the Nature of Ultramicroscopic Viruses. *Lancet.* 1915;(11):1241. doi: 10.1016/S0140-6736(01)20383-3.
18. Summers W.C. *Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology.* 2nd ed. Yale New Haven, CT: Yale University Press; 1999. 248 p.
19. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. *Comptes Rendus Biologies.* 1921;(85):1120–1121. (In French).
20. Barr J.J., Auro R., Sam-Soon N., Kassegne S., Peters G., Bonilla N. et al. Subdiffusive Motion of Bacteriophage in Mucosal Surfaces Increases the Frequency of Bacterial Encounters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(44):13675–13680. doi: 10.1073/pnas.1508355112.

21. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред.). *Бактериофаги. Биология и практическое применение.* М.: Научный мир; 2012. 640 с.
22. Díaz-Muñoz SL, Koskella B. Bacteria-Phage Interactions in Natural Environments. *Adv Appl Microbiol.* 2014;89:135–183. doi: 10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4.
23. Sulakvelidze A. Bacteriophage: A New Journal for the Most Ubiquitous Organisms on Earth. *Bacteriophage.* 2011;1(1):1–2. doi: 10.4161/bact.1.1.15030.
24. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell InAfect Microbiol.* 2018;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.
25. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага. *Генетика.* 2001;37(7):869–887.
26. Gutiérrez B., Domingo-Calap P. Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases. *Microorganisms.* 2020;8(9):1420. doi: 10.3390/microorganisms8091420.
27. Roach D.R., Leung C.Y., Henry M., Morello E., Singh D., Di Santo J.P. et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe.* 2017;22(1):38.e4-47.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.018.
28. Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварелидзе Л.А. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии.* 1968;(2):143–145.
29. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
30. Зефирова Т.П., Попова В.М., Жиленков Е.Л., Лищук О.В. Микроэкология фагов: политический экскурс. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2018;(2):111–117. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=37010012.
31. Бондаренко В.М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике. *Журнал инфектологии.* 2014;3(3):15–19. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-3S-15-19.
32. Leung C.Y. J., Weitz J.S. Modeling the Synergistic Elimination of Bacteria by Phage and the Innate Immune System. *J Theor Biol.* 2017;429:241–252. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.06.037.
33. Трунилина Р.А., Акимкин В.Г., Шахлин Е.В. Использование сальмонеллезного бактериофага у больных нозокомиальным сальмонеллезом в хирургических отделениях. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2010;(2):34–38. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-salmonelleznogo-bakteriofaga-u-bolnyh-nozokomialnym-salmonellezom-v-hirurgicheskih-otdeleniyah.
34. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Спиридонова Г.Г. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой. *Антибиотики и химиотерапия.* 2001;46(1):10–14.
35. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А., Бойцов А.Г., Акимкин В.Г., Долгий А.А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. М.: НП «НАСКИ»; 2014. 39 с. Режим доступа: http://nasci.ru/?id=3378&download=1.
36. Бондаренко А.В., Ларина Т.А., Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга. *Антибиотики и химиотерапия.* 2005;50(2–3):42–47.
37. Rotman S.G., Sumrall E., Ziadlou R., Grijpma D.W., Richards R.G., Eglin D., Moriarty T.F. Local Bacteriophage Delivery for Treatment and Prevention of Bacterial Infections. *Front Microbiol.* 2020;11:538060. doi: 10.3389/fmicb.2020.538060.
38. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L., Pogliano J. et al. Bacteriophage Adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(26):10771–10776. doi: 10.1073/pnas.1305923110.
39. Zelasko S., Gorski A., Dabrowska K. Delivering Phage Therapy per os: Benefits and Barriers. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(2):167–179. doi: 10.1080/14787210.2017.1265447.
40. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M. et al. Bacteriophage Therapy: A Revitalized Therapy against Bacterial Infectious Diseases. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):211–219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
41. 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):176–179. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=17284354.
42. 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):49. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9954310.
43. Лазарева Л.А., Дорофеева Ю.И., Скибицкий В.В., Раевская О.Н. Бремя ответственности: дышать за двоих. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2017;(4):55–62. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=36852158.
44. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Родченко Ю.В., Чубаров В.В., Мелкумян А.Р., Попова В.М., Тимофеева Л.А. *Санация носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала с помощью гигиенического средства «Отофаг» (ООО НПЦ «МикроМир», Россия). Клинические рекомендации.* М.: НЦАГиП имени В.И. Кулакова; 2015. 20 с. Режим доступа: https://docplayer.ru/71561250-Sanaciya-nositeley-zolotistogo-stafilokokka-sredi-medicinskogo-personala-s-pomoshchyu-gigienicheskogo-sredstva-otofag.html.
45. Malik D.J., Sokolov I.J., Vinner G.K., Mancuso F., Cinquerrui S., Vladisavljevic G.T. et al. Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:100–133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014.
46. Dąbrowska K., Abedon S.T. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2019;30;83(4):e00012-e00019. doi: 10.1128/MMBR.00012-19.
47. Nilsson A.S. Pharmacological Limitations of Phage Therapy. *Ups J Med Sci.* 2019;124(4):218–227. doi: 10.1080/03009734.2019.1688433.
48. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
49. Tagliaferri T.L., Jansen M., Horz H.P. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:22. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022.
50. Hesse S., Adhya S. Phage Therapy in the Twenty-First Century: Facing the Decline of the Antibiotic Era; Is It Finally Time for the Age of the Phage? *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.


## References


1. Tikunova N.V., Vlassov V.V. Bacteriophages: The Enemies of Our Enemies. *Science first hand.* 2013;(3):30–41. Available at: https://scfh.ru/en/papers/bacteriophages-the-enemies-of-our-enemies/.
2. Zakharenko S.M. Bacteriophages: Present and Future Aspects of Use. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2013;(10):72–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-72-75.
3. Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A Historical Overview of Bacteriophage Therapy as an Alternative to Antibiotics for the Treatment of Bacterial Pathogens. *Virulence.* 2014;5(1):226–235. doi: 10.4161/viru.25991.
4. Skurnik M., Strauch E. Phage Therapy: Facts and Fiction. *Int J Med Microbiol.* 2006;296(1):5–14. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
5. Golovin S. Bacteriophages: Killers as Saviors. *Nauka i zhizn' = Science and Life.* 2017;(6):26–33. (In Russ.) Available at: https://nkj.ru/archive/articles/31498/.
6. Young R. Bacteriophage Lysis: Mechanism and Regulation. *Microbiol Rev.* 1992;56(3):430–481. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372879/.
7. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology. In: Kutter E., Sulakvelidze A. (eds.). *Bacteriophages: Biology and Applications.* Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: CRC Press; 2005, pp. 29–66. Available at: https://academia.edu/26970745/BACTERIOPHAGES_Biology_and_Applications.
8. Schappert S.M., Burt C.W. Ambulatory Care Visits to Physician Offices, Hospital Outpatient Departments, and Emergency Departments: United

States, 2001-02. *Vital Health Stat 13*. 2006;(159):1–66. Available at: https://cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_159.pdf.
9. Mayskaya L.M., Darbeeva O.S., Parfenyuk R.L. Method for Determining the Phagosensitivity of Strains Isolated from Patients to Bacteriophage Preparations. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpraparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2003;(2):22–23. (In Russ.).
10. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus Bacteria-Novel Approaches to Phage Therapy as a Tool against Multidrug-Resistant Pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2326–2336. doi: 10.1093/jac/dku173.
11. Schuch R., Fischetti V.A., Nelson D.C. A Genetic Screen to Identify Bacteriophage Lysins. *Methods Mol Biol.* 2009;502:307–319. doi: 10.1007/978-1-60327-565-1_18.
12. Häusler T. *Viruses vs. Superbugs: A Solution to the Antibiotics Crisis?* New York: MacMillan; 2008. 292 p.
13. Abedon S.T., Thomas-Abedon C., Thomas A., Mazure H. Bacteriophage Prehistory: Is or Is Not Hankin, 1896, A Phage Reference? *Bacteriophage.* 2011;1(3):174–178. doi: 10.4161/bact.1.3.16591.
14. Adhya S., Merril C. The Road to Phage Therapy. *Nature.* 2006;443(7113): 754–755. doi: 10.1038/443754a.
15. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years after the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol.* 2017;74(2):277–283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x.
16. Gamaleya N.F. Bacteriolysins Are Enzymes That Destroy Bacteria. *Russkiy arhiv patologii = Russian Archive of Pathology.* 1898;(6):607–613. (In Russ.).
17. Twort F. An Investigation on the Nature of Ultramicroscopic Viruses. *Lancet.* 1915;(11):1241. doi: 10.1016/S0140-6736(01)20383-3.
18. Summers W.C. *Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*. 2nd ed. Yale New Haven, CT: Yale University Press; 1999. 248 p.
19. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. *Comptes Rendus Biologies.* 1921;(85):1120–1121. (In French).
20. Barr J.J., Auro R., Sam-Soon N., Kassegne S., Peters G., Bonilla N. et al. Subdiffusive Motion of Bacteriophage in Mucosal Surfaces Increases the Frequency of Bacterial Encounters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(44):13675–13680. doi: 10.1073/pnas.1508355112.
21. Kutter E., Sulakvelidze A. (eds). *Bacteriophages: Biology and Applications.* Moscow: Nauchnyy mir; 2012. 640 p. (In Russ.).
22. Díaz-Muñoz SL, Koskella B. Bacteria-Phage Interactions in Natural Environments. *Adv Appl Microbiol.* 2014;89:135–183. doi: 10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4.
23. Sulakvelidze A. Bacteriophage: A New Journal for the Most Ubiquitous Organisms on Earth. *Bacteriophage.* 2011;1(1):1–2. doi: 10.4161/bact.1.1.15030.
24. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell InAfect Microbiol.* 2018;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.
25. Krylov V.N. Phage Therapy from the Point of View of Bacteriophage Genetics. *Genetika = Genetics (Russia).* 2001;37(7):869–887. (In Russ.).
26. Gutiérrez B., Domingo-Calap P. Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases. *Microorganisms.* 2020;8(9):1420. doi: 10.3390/microorganisms8091420.
27. Roach D.R., Leung C.Y., Henry M., Morello E., Singh D., Di Santo J.P. et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):38.e4-47.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.018.
28. Babalova E.G., Katsiladze K.T., Sakvarelidze L.A. Prophylactic Doses of Dry Dysentery Bacteriophage. *Zhurnal mikrobiologii = Journal of Microbiology.* 1968;(2):143–145. (In Russ.).
29. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
30. Zefirova T.P., Popova V.M., Zhilenkov E.L., Lishchuk O.V. Phage Microecology: A Political Excursion. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage.* 2018;(2):111–117. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=37010012.
31. Bondarenko V.M. Clinical Effect and Ways of Rational Use of Medicinal Bacteriophages in Medical Practice. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2014;3(3):15–19. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-3S-15-19.
32. Leung C.Y. J., Weitz J.S. Modeling the Synergistic Elimination of Bacteria by Phage and the Innate Immune System. *J Theor Biol.* 2017;429:241–252. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.06.037.
33. Trunilina R.A., Akimkin V.G., Shahlin E.V. The use of salmonella bacteriophage in patients with nosocomial salmonellosis in surgical departments. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2010;(2):34–38. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-salmonelleznogo-bakteriofaga-u-bolnyh-nozokomialnym-salmonellezom-v-hirurgicheskih-otdeleniyah.
34. Lazareva E.B., Smirnov S.V., Khvatov V.B., Spiridonova G.G. The Effectiveness of the Use of Bacteriophages in the Complex Treatment of Patients with Burn Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2001;46(1):10–14. (In Russ.).
35. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A., Boytsov A.G., Akimkin V.G., Dolgiy A.A. et al. *Rational Use of Bacteriophages in Medical and Anti-Epidemic Practice. Federal Clinical Guidelines.* Moscow: NP "NASCI"; 2014. 39 p. (In Russ.) Available at: http://nasci.ru/?id=3378&download=1.
36. Bondarenko A.V., Larina T.A., Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V. Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Complications in the Early Postoperative Period in Patients with Cicatricial Tracheal Stenosis Based on Microbiological Monitoring. *Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2005;50(2-3):42–47. (In Russ.).
37. Rotman S.G., Sumrall E., Ziadlou R., Grijpma D.W., Richards R.G., Eglin D., Moriarty T.F. Local Bacteriophage Delivery for Treatment and Prevention of Bacterial Infections. *Front Microbiol.* 2020;11:538060. doi: 10.3389/fmicb.2020.538060.
38. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L., Pogliano J. et al. Bacteriophage Adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(26):10771–10776. doi: 10.1073/pnas.1305923110.
39. Zelasko S., Gorski A., Dabrowska K. Delivering Phage Therapy per os: Benefits and Barriers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(2):167–179. doi: 10.1080/14787210.2017.1265447.
40. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M. et al. Bacteriophage Therapy: A Revitalized Therapy against Bacterial Infectious Diseases. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):211–219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
41. Khudonogova Z.P., Evstropov A.N., Vasil'eva N. G., Rymsha M.A., Podvolockaya I.V., Sholar' M.V. Efficiency of Using Staphylococcal Bacteriophage in Topical Therapy of Chronic Tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2011;(6):176–179. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17284354.
42. Aref'eva N. A., Aznabaeva L.F., Voroshilova N.N., Sultanov N.M. Comparative Study of the Influence of Treatment Methods on the State of Local Immunity of the Mucous Membranes of the Nose in Patients with Chronic Purulent Rhinosinusitis. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2007;(4):49–49. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9954310.
43. Lazareva L.A., Dorofeeva Yu.I., Skibitskiy V.V., Raevskaya O.N. Burden of Responsibility: Breathing for Two. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage.* 2017;(4):55–62. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=36852158.
44. Lyubasovskaya L.A., Priputnevich T.V., Rodchenko Yu.V., Chubarov V.V., Melkumyan A.R., Popova V.M., Timofeeva L.A. *Remediation of Carriers of Staphylococcus aureus among Medical Personnel with the Help of the Hygienic Product "Otofag" (OOO NPTs "MicroMir", Russia). Clinical Guidelines.* 2015. Moscow: NTSAGiP imeni V.I. Kulakova; 2015. 20 p. (In Russ.) Available at: https://docplayer.ru/71561250-Sanaciya-nositeley-zolotistogo-stafilokokka-sredi-medicinskogo-personala-s-pomoshchyu-gigienicheskogo-sredstva-otofag.html.
45. Malik D.J., Sokolov I.J., Vinner G.K., Mancuso F., Cinquerrui S., Vladisavljevic G.T. et al. Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:100–133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014.
46. Dąbrowska K., Abedon S.T. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019;30;83(4):e00012-e00019. doi: 10.1128/MMBR.00012-19.
47. Nilsson A.S. Pharmacological Limitations of Phage Therapy. *Ups J Med Sci*. 2019;124(4):218–227. doi: 10.1080/03009734.2019.1688433.
48. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
49. Tagliaferri T.L., Jansen M., Horz H.P. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:22. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022.
50. Hesse S., Adhya S. Phage Therapy in the Twenty-First Century: Facing the Decline of the Antibiotic Era; Is It Finally Time for the Age of the Phage? *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.

***Информация об авторах:***

**Никифорова Галина Николаевна,** д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gn_nik_63@mail.ru

**Асриян Гарик Григорьевич,** аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; asriyangarikmd@gmail.com

**Гуркова Марина Михайловна,** заместитель генерального директора, Научно-производственный центр «Микромир»; 107031, Россия, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр. 1; mgurkova@micromir.bio

**Артамонова Полина Сергеевна,** аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; polina_lokshina2901@mail.ru

***Information about the authors:***

**Galina N. Nikiforova,** Dr. Sci. (Med.), Professor of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

**Garik G. Asriyan,** Postgraduate Student of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; asriyangarikmd@gmail.com

**Marina M. Gurkova,** Deputy General Director, Research and Production Center "Mikromir"; 5/23, Bldg. 1, Nizhny Kiselny Lane, Moscow, 107031, Russia; mgurkova@micromir.bio

**Polina S. Artamonova,** Postgraduate Student of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; polina_lokshina2901@mail.ru