

Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии

П.В. Начаров , <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>, nacharov@bk.ru

А.А. Кривопалов, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Т.И. Шустова, <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>, shustova47@list.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Вирусы – это самые многочисленные биологические существа в биосфере земного шара. Их количество огромно $\sim 10^{31}$, а бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную группу вирусов окружающей среды. Неудивительно, что в такой среде и в организме человека, и на его кожных покровах образовалось большое сообщество различных вирусов, представляющих собой вирусный метагеном (виром). В данный виром включены не только вирусы, которые проникают в клетки организма человека и реплицируются в них, используя материал клеток, но и вирусы, мишенью для которых являются только бактерии, а именно бактериофаги. Способность литических бактериофагов с высокой специфичностью убивать определенные бактерии была выявлена в 20-х гг. XX в. В связи с этим литические бактериофаги были предложены и успешно использовались для лечения острых кишечных инфекций. Однако появление антибиотиков, применение которых поначалу было более эффективным для терапии бактериальных инфекций, стало причиной отказа от фаготерапии в западных странах. Возврат внимания научных работников и специалистов практического здравоохранения к использованию бактериофагов в качестве лекарственных препаратов произошел вследствие формирования и распространения множественной лекарственной устойчивости патогенных бактерий к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Заболеваемость различными бактериальными инфекциями не уменьшается. В этом обзоре представлены сведения о ряде успешных клинических и экспериментальных применений препаратов бактериофагов при различных заболеваниях, которые вызваны бактериями, или когда бактериальное воспаление возникло в качестве осложнения основного заболевания. Очень важно, что бактериофаги имеют синергетический эффект с антибактериальными препаратами. Бактериофаговая терапия рассматривается как потенциально эффективный метод лечения.

Ключевые слова: вирусы, бактериальные инфекции, виром, множественная лекарственная устойчивость, литические бактериофаги

Для цитирования: Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(7):170–175. <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy

Petr V. Nacharov , <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>, nacharov@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Tatiana I. Shustova, <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>, shustova47@list.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Viruses are the most numerous biological creatures in the biosphere of the globe. Their number is huge $\sim 10^{31}$, and bacteriophages are the most numerous group of environmental viruses. It is not surprising that in such an environment and in the human body and on its skin, a large community of various viruses has formed, representing a viral metagenome (virome). This virome includes not only viruses that penetrate into the cells of the human body and replicate in them using cell material, but also viruses that target only bacteria, namely bacteriophages. The ability of lytic bacteriophages with high specificity to kill certain bacteria was discovered in the 1920s. XX century. In this regard, lytic bacteriophages have been proposed and successfully used for the treatment of acute intestinal infections. However, the advent of antibiotics, the use of which was initially more effective for the treatment of bacterial infections, has led to the abandonment of phage therapy in Western countries. The return of attention of scientists and practical healthcare professionals to the use of bacteriophages as drugs occurred due to the formation and spread of multidrug resistance of pathogenic bacteria to the most commonly used antibacterial drugs. The incidence of various bacterial infections is not decreasing. This review provides information on a number of successful clinical and experimental applications of bacteriophage preparations in various diseases that are caused by bacteria, or bacterial inflammation has arisen as a complication of the underlying disease. It is very important that bacteriophages have a synergistic effect with antibacterial drugs. Bacteriophage therapy is considered as a potentially effective method of treatment.

Keywords: viruses, bacterial infections, virome, multidrug resistance, lytic bacteriophages

For citation: Nacharov P.V., Krivopalov A.A., Shustova T.I. General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы – это самые многочисленные биологические существа в биосфере земного шара. Их количество огромно – $\sim 10^{31}$, а бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную группу вирусов окружающей среды [1]. Неудивительно, что в такой среде – и в организме человека, и на его кожных покровах – образовалось большое сообщество различных вирусов, представляющих собой вирусный метагеном (виром). В данный виром включены не только вирусы, которые проникают в клетки организма человека и реплицируются в них, используя материал клеток, но и вирусы, мишенью для которых являются только бактерии, а именно бактериофаги. Эти вирусы опознают свои бактерии-мишени по их специфическим наружным структурам, к которым бактериофаги имеют сродство. Вследствие этого большая часть бактериофагов может поражать небольшой круг бактерий-мишеней: определенные виды бактерий или даже штаммы [2]. Сосуществование бактерий и бактериофагов длится миллионы лет, при этом их взаимодействия, достижение баланса численности обеих сторон и отношения между ними весьма непросты и многообразны [3, 4].

Бактериофаги многочисленны и потенциально важны для микробных популяций, существующих на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и в желудочно-кишечном тракте человека, и, как следствие, для здоровья хозяина, поскольку микробиом организма является аналогом органа системы иммунитета. Так, бактериофаги составляют подавляющее большинство вирусного компонента кишечного микробиома [5]. Также считается, что они играют ключевую роль в формировании состава и функции микробиома кишечника человека как в здоровом состоянии, так и при заболеваниях [6–8]. В ряде публикаций демонстрируется значение бактериофагов при воспалительной патологии, включая болезнь Крона [9–11], а также использование их в качестве терапевтических средств [12, 13].

Характер паразитирования бактериофагов в бактериях литический или лизогенный. После проникновения литических бактериофагов в бактерии-мишени сразу начинается продукция новых капсидов и репликация своего генома. По окончании сборки новых капсидов и включения в них генома бактериофаги инициируют лизис бактерии-мишени, в результате которого бактерия погибает. Лизогенные бактериофаги включают свой геном в геном бактерии-хозяина. Далее они могут воспроизводиться и передаваться при размножении бактериальных клеток или путем лизиса бактерии-хозяина в ответ на воздействие окружающей среды, например ультрафиолетовое излучение [14].

Способность литических бактериофагов с высокой специфичностью убивать определенные бактерии была выявлена в 20-х гг. XX века. В связи с этим литические бактериофаги были предложены для лечения бактериальных инфекций [15]. Фаги успешно использовались для лечения острых кишечных инфекций, в основном холеры [16] и дизентерии [17] до появления антибиотиков, применение которых, как оказалось, поначалу было более эффективным, что стало причиной отказа от фаготерапии в западных странах [18].

Интенсивное использование антибиотиков не только в медицине, но и в сельском хозяйстве во всех странах мира привело к формированию резистентности болезнетворных бактерий ко всем антибиотикам [19–22]. Это создало условия для поиска альтернативных методов лечения, в том числе и терапии бактериофагами. Однако в некоторых странах, например в Советском Союзе, и после пополнения арсенала лекарственных средств антибиотиками продолжались научные исследования возможностей терапии бактериофагами и выпуск их препаратов. К настоящему времени уже в течение 100 лет на территории бывшего Советского Союза, вначале в Тбилисском НИИ вакцин и сывороток имени Г. Элиава (основан в 1923 г.), производились препараты бактериофагов, а теперь в России выпускаются лекарственные препараты на основе бактериофагов, предназначенные для лечения острых кишечных инфекций, дисбактериоза, а также гнойно-воспалительных процессов, в том числе лор-органов [23].

ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В МИКРОБИОМЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Имеются убедительные данные о том, что разнообразный, индивидуальный и в то же время стабильный микробиом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожных покровов и слизистых оболочек имеет большое значение для сохранения и поддержания здоровья. Об этом свидетельствует установленная зависимость между измененным различным образом микробиомом и рядом изменений микробиома человека [24–29]. Как выяснилось, бактериофаги являются регуляторами бактериальных сообществ в природе [30], и ряд фактов говорит о том, что микробиом ЖКТ не является исключением. Имеется мнение, что динамичное соотношение хищник / жертва между бактериофагами и бактериями обеспечивает необходимые стабильность и изменчивость бактериального сообщества микробиома [31]. При этом результаты ряда исследований на эту тему убедительно указывают на связь между состоянием виroma ЖКТ, иммунной системой и здоровьем человека [32, 33].

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ

В бактериофageвой терапии используют исключительно литические бактериофаги, поскольку умеренные бактериофаги могут переносить гены вирулентности и устойчивости к антибиотикам между бактериями [34, 35]. Применять препараты бактериофагов можно самыми различными способами: местно, с помощью ингалятора, перорально и внутривенно.

На практике используют 2 вида препаратов бактериофагов. Как правило, чаще выбирают бактериофаги из каталога препаратов, выпускаемых производителем против наиболее актуальных патогенных бактерий. Они готовы к применению и немедленно могут быть использованы для лечения [36]. При этом возможно смешивать бактериофаги или использовать комбинированные препараты, содержащие нескольких видов бактериофагов с известной специфичностью против патогенных штаммов бактерий.

Другой вид препаратов бактериофагов производится *ex tempore* против патогенных бактерий, выделенных из биологического материала из очага воспаления конкретного больного. Для этого используются образцы сточных вод, богатые бактериофагами, которые смешиваются с выделенными штаммами патогенных бактерий, и далее происходят процессы культивирования, выбора эффективных бактериофагов и их очистки. Эта технология занимает от 2 до 3 недель [37].

В работе R.M. Dedrick et al. в 2019 г. описаны успешные результаты лечения больного муковисцидозом и диссеминированной инфекцией *Mycobacterium abscessus* смесью из 3 фагов, полученных с помощью технологии геномной инженерии [38]. В публикации R.T. Schooley et al. в 2017 г. приводится случай лечения пожилого пациента, больного диабетом, осложненного некротизирующим панкреатитом и инфекцией *Acinetobacter baumannii*, имеющего множественную лекарственную устойчивость. Были применены 9 различных литических бактериофагов, полученных в 2 лабораториях и специфичных к штамму *A. baumannii*, выделенного от больного [39]. В работе S. Aslam et al. в 2019 г. описаны положительные результаты бактериофageвой терапии в качестве дополнения к антибиотикам, проведенной 3 пациентам с развившимися после трансплантаций легкого тяжелыми инфекциями *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia dolosa*, имеющими множественную лекарственную устойчивость. Для каждого пациента были подобраны литические бактериофаги, специфичные против указанных бактерий, выделенных у пациентов [40].

Так же как и устойчивость к антибиотикам, бактерии могут приобретать ее и к бактериофагам. В исследовании M. Kim et al. в 2018 г. изучен механизм синергизма пар фаг-антибиотик, который заключается в снижении лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам на фоне формирования устойчивости бактерий к бактериофагам. Этот феномен подтверждает обоснованность назначения бактериофageвой терапии вместе с антибиотиками [41].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается развитием нозокомиальной инфекции [42, 43], при которой выделяются полирезистентные штаммы *K. pneumoniae* [42–44]. При лечении пациентов с COVID-19 был применен поливалентный клебсиеллезный бактериофаг для профилактики развития бактериальных осложнений, что позволило достичь элиминации *K. pneumoniae* без антибактериальных препаратов [43, 44].

В лечении инфекции *Clostridium difficile* (ИКД) высокоэффективным методом была признана трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) [45]. При ТФМ помимо бактерий и других микроорганизмов переносится фекальный виром. В исследовании T. Zuo et al. в 2018 г. выявлено, что в виrome ЖКТ пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* более высокое содержание бактериофага *Caudovirales*, но меньшее его разнообразие, чем у здоровых лиц. Лечение ТФМ приводило к значительному снижению численности фагов *Caudovirales* при ИКД. Кроме того, выздоровление после ТФМ наблюдалось в тех случаях, когда донорские фаги *Caudovirales* занимали большую долю кишечного вирома у реципиентов [46]. Трансплантация стерильного фекального фильтрата, полученного в результате фильтрации бактерий, оказалась также эффективна при лечении ИКД. Анализ вирусоподобных частиц из фильтрата показал смесь генов бактериофагов [47]. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что трансплантация цельных фекальных виромов от здоровых доноров способна благоприятно влиять на реципиента, например нормализовать уровень глюкозы в крови [48].

В лечении бактериального вагиноза было выполнено сравнение эффективности применения клиндамицина в форме 2% вагинального крема, влагалищных антибактериальных таблеток с неомицином и орнидазолом, а также комбинации данных противомикробных средств совместно с гелем с бактериофагами. Результаты исследования свидетельствовали о наиболее высокой эффективности комбинации антибактериального препарата и бактериофагов в профилактике вульвовагинального кандидоза при лечении бактериального вагиноза и сокращении времени антибактериальной терапии [49]. Применение комплекса бактериофагов в комплексном лечении неспецифического вульвовагинита в сравнении с традиционной терапией позволило получить в 2 раза большую частоту (40%) купирования воспалительного процесса и полностью нормализовать биоценоз влагалища у всех пациентов опытной группы [50].

В работе Д.А. Герасименко и соавт. в 2022 г. продемонстрировано эффективное действие антистафилококковых бактериофageвых коктейлей, использованных в терапии инфекций, вызванных штаммами золотистого стафилококка, устойчивыми к антибиотикам. Выявлены эффекты синергии бактериофагов и антибиотиков, а также преимущества бактериофагов над другими формами лечения [51].

Использование препаратов бактериофага в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом сопровождалось положительной динамикой клинко-лабораторных

показателей у всех пациентов: достоверным снижением микробной обсемененности и численности отдельных патогенных видов микрофлоры на фоне нормализации локального микробиоценоза в полости рта [52].

Описан успешный клинический пример лечения рецидивирующего цистита, развившегося в периоде реконвалесценции COVID-19, с комплексным подходом с назначением противовирусного препарата широкого спектра действия и бактериофага [53].

Цитолизин – экзотоксин, который секретируется *Enterococcus faecalis* и является причиной гибели гепатоцитов. У пациентов с алкогольным гепатитом в фекалиях имеется повышенное количество *E. faecalis*, причем степень его увеличения коррелирует с тяжестью поражения печени и смертностью больных алкогольным гепатитом [54]. В исследовании Y. Duan et al. в 2019 г. выявлено, что применение бактериофагов, специфичных к цитолитическим штаммам *E. faecalis*, снижает уровень цитолизина в печени и устраняет вызванное этанолом заболевание печени у мышей [55]. Эти результаты демонстрируют возможность позитивных изменений микробиоты ЖКТ с помощью бактериофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время эффективность терапии бактериофагами доказана при многих заболеваниях, вызываемых бактериями. Она может стать важной частью лечения полирезистентных бактериальных инфекций [56]. Очевидно преимущество препаратов бактериофагов по сравнению с антибактериальными препаратами, губительными для микробиом человека. Немаловажным аргументом в пользу бактериофагов является и растущая антибиотикорезистентность патогенных и условно патогенных бактерий. Многолетний клинический опыт лечения различных бактериальных инфекций показал, что бактериофаги не обладают ототоксичностью, выгодно отличаются от антибактериальных препаратов и тем, что не вызывают общих и местных аллергических реакций. Препараты бактериофагов показаны более широкому кругу пациентов: беременные женщины, дети со дня рождения, пациенты с противопоказаниями к приему антибиотиков.

Поступила / Received 17.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- Breitbart M., Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 2005;13(6):278–284. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>.
- Rohwer F. Global phage diversity. *Cell.* 2003;113(2):141. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00276-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00276-9).
- Головин С. Бактериофаги: убийцы в роли спасителей. *Наука и жизнь.* 2017;(6):26–33. Режим доступа: <https://nkj.ru/archive/articles/31498/>. Golovin S. Bacteriophages: killers as saviors. *Nauka i Zhizn.* 2017;(6):26–33. (In Russ.) Available at: <https://nkj.ru/archive/articles/31498/>.
- Wiertsema S.P., van Bergenhenegouwen J., Garssen J., Knippen L.M.J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients.* 2021;13(3):886. <https://doi.org/10.3390/nu13030886>.
- Gregory A.C., Zablocki O., Zayed A.A., Howell A., Bolduc B., Sullivan M.B. The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):724–740.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.003>.
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., Droit L., Liu C.Y., Keller B.C. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>.
- Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., Van Der Oost J., De Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2016;113(37):10400–10405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>.
- Zuo T., Lu X.J., Zhang Y., Cheung C.P., Lam S., Zhang F. et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019;68(7):1169–1179. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318131>.
- Lepage P., Colombet J., Marteau P., Sime-Ngando T., Doré J., LeClerc M. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut.* 2008;57(3):424–425. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.134668>.
- Vishwakarma V., Periaswamy B., Bhusan Pati N., Slack E., Hardt W.D., Suar M. A novel phage element of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis P125109 contributes to accelerated type III secretion system 2-dependent early inflammation kinetics in a mouse colitis model. *Infect Immun.* 2012;80(9):3236–3246. <https://doi.org/10.1128/IAI.00180-12>.
- Wagner J., Maksimovic J., Farries G., Sim W.H., Bishop R.F., Cameron D.J. et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1598–1608. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318292477c>.
- Watanabe R., Matsumoto T., Sano G., Ishii Y., Tateda K., Sumiyama Y. et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;51(2):446–452. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-06>.
- Meador E., Mayer M.J., Steverding D., Carding S.R., Nabad A. Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an *in vitro* human colon model system. *Anaerobe.* 2013;(22):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.05.001>.
- Sutton T.D.S., Hill C. Gut bacteriophage: current understanding and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;(10):784. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849833/>.
- Myelnikov D. An alternative cure: the adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922–1955. *J Hist Med Allied Sci.* 2018;73(4):385–411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>.
- D'Hérelle F. Studies upon Asiatic cholera. *Yale J Biol Med.* 1929;1(4):195–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21433426/>.
- Бабалова Е.Г., Катсильдзе К.Т., Сакварелидзе Л.А., Имнаишвили Н.Ш., Шарашидзе Т.Г., Бадашвили В.А. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1968;(2):143–145.
- Babalova E.G., Katsiladze K.T., Sakvarelidze L.A., Imnaishvili N.Sh., Sharashidze T.G., Badashvili V.A. Prophylactic doses of dry dysenteric bacteriophage. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1968;(2):143–145. (In Russ.)
- Kutter E., De Vos D., Gvasalia G., Alavidze Z., Gogokhia L., Kuh S., Abedon S.T. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(1):69–86. <https://doi.org/10.2174/138920110790725401>.
- Watkins R.R., Bonomo R.A. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):313–322. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.001>.
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
- Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72. <https://doi.org/10.33848/fofiorl23103825-2019-25-3-60-72>.
- Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/fofiorl23103825-2019-25-3-60-72>.
- Захарова И.Н., Фенне Н.А., Суган Н.Г., Денисова А.Р., Бережная И.В. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):102–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.

- Zakharova I.N., Geppe N.A., Sugyan N.G., Denisova A.R., Berezhnaya I.V. Topical etiotropic drugs in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the pharynx in preschool children. Results of a multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):102–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.
23. Алешкин А.В. Исторический обзор опыта применения бактериофагов в России. *Медицинский совет*. 2015;(7):12–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/204/0>. Aleshkin A.V. Historical review of the experience of using bacteriophages in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(7):12–17. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-12-17>.
 24. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179–194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4).
 25. Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley E.M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>.
 26. Маркина А.Н., Капустина Т.А., Парилова О.В., Белова Е.В. Особенности биоценоза слизистой оболочки глотки и носа у больных с хронической патологией ЛОР-органов, ассоциированной с хламидийной инфекцией. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):66–73. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-66-73>. Markina A.N., Kapustina T.A., Parilova O.V., Belova E.V. Characteristics of bio-cenosis of nose and throat mucosa in patients with ENT pathology associated with chlamydia infection. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-66-73>.
 27. Бабаев С.Ю., Новожилов А.А., Абубакиров Т.Э., Митрофанова Н.Н., Козаренко Е.А., Шахов А.В. Микробиота барабанной полости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):22–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-22-26>. Babaev S.Y., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Mitrofanova N.N., Kozarenko E.A., Shahov A.V. Microbiota of the tympanic cavity in the patients with chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(3):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-22-26>.
 28. Лавренова Г.В., Кучеренко М.Э. Восстановление адекватного микробного пейзажа слизистой оболочки ЛОР-органов и кишечника в целях лечения и профилактики хронического тонзиллита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):101–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>. Lavrenova G.V., Kucherenko M.E. Restoration of an adequate microbial landscape of the mucous membrane of the ENT organs and intestines in order to treat and prevent chronic tonsillitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):101–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>.
 29. Шугакова Е.В., Чаукина В.А., Киселёв А.Б., Автушко А.С., Киселёв В.В. Микробиоценоз верхних дыхательных путей как фактор риска местных осложнений послеоперационного периода при экстирпации гортани. *Российская оториноларингология*. 2017;(1):154–158. Режим доступа: https://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf. Shugakova E.V., Chaikina V.A., Kiselyov A.B., Avtushko A.S., Kiselyov V.V. Microbiocenosis of the upper respiratory tract as a risk factor for local complications of the postoperative period during extirpation of the larynx. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(1):154–158. (In Russ.) Available at: https://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf.
 30. Breitbart M., Bonnain C., Malki K., Sawaya N.A. Phage puppet masters of the marine microbial realm. *Nat Microbiol*. 2018;3(7):754–766. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0166-y>.
 31. De Sordi L., Lourenco M., Debarbieux L. "I will survive": A tale of bacteriophage-bacteria coevolution in the gut. *Gut Microbes*. 2019;10(1):92–99. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1474322>.
 32. Fernandes M.A., Verstraete S.G., Phan T.G., Deng X., Stekol E., LaMere B. Enteric virome and bacterial microbiota in children with ulcerative colitis and crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):30–36. Available at: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/01000/Enteric_Virome_and_Bacterial_Microbiota_in.8.aspx.
 33. Van Bellegem J.D., Dąbrowska K., Vanechoutte M., Barr J.J., Bollyky P.L. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses*. 2018;11(1):10. <https://doi.org/10.3390/v11010010>.
 34. Torres-Barcelo C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):168. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0169-z>.
 35. Cold F., Olsen N.S., Djurhuus A.J.M.S.M., Hansen L.H. Bacteriophage therapy. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(27):V01200041. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594993/>.
 36. Petrovic F.A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R. et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020;5(3):465–472. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0634-z>.
 37. Cui Z., Guo X., Feng T., Li L. Exploring the whole standard operating procedure for phage therapy in clinical practice. *J Transl Med*. 2019;17(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2120-z>.
 38. Dedrick R.M., Guerrero-Bustamante C.A., Garlena R.A., Russell D.A., Ford K., Harris K. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
 39. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L. et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>.
 40. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C., Lehman S.M., Morales S., Furr C.L. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2631–2639. <https://doi.org/10.1111/ajt.15503>.
 41. Kim M., Jo Y., Hwang Y.J., Hong H.W., Hong S.S., Park K., Myung H. Phage-antibiotic synergy via delayed lysis. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(22):02085–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02085-18>.
 42. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И., Колышкина Н.А., Голобокова Я.Б. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022;18(1):4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., Mandel I.A., Minec A.I., Kolyshkina N.A., Golobokova Y.B. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2022;18(1):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>.
 43. Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91–96. Режим доступа: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>. Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Yu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91–96. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
 44. Долинный С.В., Краева Л.А., Бургасова О.А., Огаркова Д.А. Оценка клинических данных и видового состава возбудителей верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 с определением чувствительности к основным этиотропным препаратам. *Врач*. 2023;34(2):42–46. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-02-09?ysclid=lg6d-k6vh7b975866219>. Dolinniy S.V., Kraeva L.A., Burgasova O.A., Ogarkova D.A. Assessment of clinical data and the species composition of pathogens in the upper respiratory tract of patients with COVID-19 and Determination of sensitivity to essential etiotropic drugs. *Vrach*. 2023;34(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-02-09?ysclid=lg6d-k6vh7b975866219>.
 45. Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M. et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–1332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>.
 46. Zuo T., Wong S.H., Lam K., Lui R., Cheung K., Tang W. et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*. 2018;67(4):634–643. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952>.
 47. Ott S.J., Waetzig G.H., Rehman A., Moltzau-Anderson J., Bharti R., Grasis J.A. et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2017;152(4):799–811.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.010>.
 48. Rasmussen T.S., Mentzel C.M.J., Kot W., Castro-Mejia J.L., Zuffa S., Swann J.R. et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model. *Gut*. 2020;69(12):2122–2130. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320005>.
 49. Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Оценка эффективности схем лечения бактериального вагиноза с применением геля с бактериофагами. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(1):104–107. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_104. Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. Evaluation of the efficacy of treatment regimens for bacterial vaginosis using bacteriophage gel. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2022;(1):104–107. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_104.
 50. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт применения геля фагогин в составе терапии неспецифического вульвовагинита. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(3):48–53. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_48. Zarochentseva N.V., Belaya Y.M. Experience of using phagogen gel in the therapy of non-specific vulvovaginitis. *Issues of Practical Colposcopy. Genital*

- Infections*. 2022;(3):48–53. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_48.
51. Герасименко Д.А., Сатаева Т.П., Мясникова О.Н., Мурынина П.В., Самцова Г.И., Ушакова Е.Ю. и др. Перспективы фаготерапии заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *S. aureus*. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(2):170–177. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49225664>.
 - Гerasimenko D.A., Sataeva T.P., Myasnikova O.N., Murynina P.V., Samtsova G.I., Ushakova E.Yu. et al. Prospects for phage therapy of the diseases caused by polyresistant strains of *S. aureus*. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2022;25(2):170–177. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49225664>.
 52. Рабинович И.М., Гилева О.С., Акмалова Г.М., Маннапова Г.Р., Епишова А.А., Гимранова И.А. Опыт использования бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом. *Стоматология*. 2022;101(6):22–27. <https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>.
 - Rabinovich I.M., Gileva O.S., Akmalova G.M., Mannapova G.R., Epishova A.A., Gimranova I.A. Experience of using bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis. *Stomatologiya*. 2022;101(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>.
 53. Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А. Подходы к лечению рецидивирующего цистита в периоде реконвалесценции COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(2):27–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-lecheniyu-retsidiviruyushchego-tsistita-v-perioderekonvalescentsii-COVID-19>.
 - Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A. Treatment of recurrent cystitis during the post-COVID-19 recovery: a case report. *Academy of Medicine and Sports*. 2021;2(2):27–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-lecheniyu-retsidiviruyushchego-tsistita-v-perioderekonvalescentsii-COVID-19>.
 54. Llorente C., Jepsen P., Inamine T., Wang L., Bluemel S., Wang H.J. et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat Commun*. 2017;8(1):837. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00796-x>.
 55. Duan Y., Llorente C., Lang S., Brandl K., Chu H., Jiang L. et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019;575(7783):505–511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>.
 56. Kwiatek M., Parasion S., Nakonieczna A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an *in vivo* studies overview. *J Appl Microbiol*. 2020;128(4):985–1002. <https://doi.org/10.1111/jam.14535>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Концепция и дизайн исследования – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Написание текста – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Сбор и обработка материала – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Обзор литературы – Начаров П.В., Шустова Т.И.
 Перевод на английский язык – Начаров П.В.
 Анализ материала – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Редактирование – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Начаров П.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Study concept and design – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Text development – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Collection and processing of material – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Literature review – Petr V. Nacharov, Tatiana I. Shustova
 Translation into English – Petr V. Nacharov
 Material analysis – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Editing – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Approval of the final version of the article – Petr V. Nacharov

Информация об авторах:

Начаров Петр Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательским отделом лабораторно-диагностическим, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; nacharov@bk.ru
Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., доцент, руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; krivopalov@list.ru
Шустова Татьяна Ивановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; shustova47@list.ru

Information about the authors:

Petr V. Nacharov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Department of Laboratory and Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; nacharov@bk.ru
Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; krivopalov@list.ru
Tatiana I. Shustova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; shustova47@list.ru