

Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий

А.И. Крюков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, info@mnpco.mosgorzdrav.ru

А.В. Гуров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Д.С. Черкасов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2695-2777>, firework491@gmail.com

Е.А. Теплых³, <https://orcid.org/0000-0002-8610-2459>, Doctor_teplykh@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

³ Инфекционная клиническая больница №1; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Резюме

Гнойно-септические заболевания в оториноларингологии представляют большой интерес за счет широкой распространенности и имеющихся объективных сложностей терапии. Наиболее часто встречающейся формой поражения является гнойный синусит. Ключевым звеном в комплексном лечении бактериальных синуситов является системная антибиотикотерапия, направленная на эрадикацию патобионтов из очага инфекции. Однако возрастающая в мировом масштабе лекарственная устойчивость этиологически значимых микроорганизмов усложняет антибактериальную химиотерапию гнойных поражений околоносовых пазух и ставит под сомнение ее целесообразность в будущем. Угроза смены эпохи резистентности на постантибактериальную весьма значима, учитывая острую нехватку новых антибиотиков и относительно быструю адаптацию бактериальных микроорганизмов к ним. В связи с этим перед мировым сообществом стоит задача поиска иных лекарственных средств, обладающих противомикробной активностью. В последние десятилетия генно-модифицированные вирулентные бактериофаги и выделенные на их основе фаголизаты становятся все более привлекательными в борьбе с гнойными инфекциями различной локализации, вызванными лекарственно-устойчивой микробиотой. Данный литературный обзор посвящен возможностям фаготерапии острого бактериального синусита в эпоху глобально растущей резистентности бактериальных штаммов микроорганизмов. В статье подробно рассмотрены возбудители внебольничных и госпитальных острых синуситов, основные механизмы развития антибиотикорезистентности бактерий, действие вирулентных фагов на бактерии и исследования эффективности фаготерапии в лечении острого синусита, вызванного антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Изложенные факты указывают на эффективность фаговой терапии, а также на перспективы применения бактериофагов в комплексном лечении гнойных синуситов, вызванных антибиотикорезистентной микробиотой.

Ключевые слова: острый синусит, нозокомиальный синусит, фаготерапия, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. *Медицинский совет.* 2023;17(13):297–304. <https://doi.org/10.21518/ms2023-250>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains

Andrey I. Kryukov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, info@mnpco.mosgorzdrav.ru

Alexander V. Gurov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Dmitry S. Cherkasov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2695-2777>, firework491@gmail.com

Elena A. Teplykh³, <https://orcid.org/0000-0002-8610-2459>, Doctor_teplykh@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia

Abstract

Purulent diseases in otorhinolaryngology are of great interest due to their widespread prevalence and the objective difficulties of treatment. One of the most frequently encountered nosological forms is purulent sinusitis. A key element in the complex treatment of bacterial sinusitis is systemic antibiotic therapy aimed at the eradication of pathobionts from the focus of infection.

However, the increasing worldwide drug resistance of etiologically significant microorganisms complicates antibacterial chemotherapy of purulent sinusitis and raises questions about its future feasibility. The threat of a change from a resistance era to a post-antibiotic era is very significant, given the acute shortage of new antibiotics and the relatively rapid adaptation of bacterial microorganisms to them. The global community is therefore faced with the challenge of finding other drugs with antimicrobial activity. In recent decades, genetically modified virulent bacteriophages and phagolytes isolated on their basis are becoming increasingly attractive in the fight against purulent infections of various localizations caused by drug-resistant bacteria. This literature review focuses on the potential of phage therapy for acute bacterial sinusitis in an era of globally increasing bacterial strain resistance. The article details the causative agents of community-acquired and hospital-acquired acute sinusitis, the main mechanisms of bacterial antibiotic resistance, the effect of virulent phages on bacteria, and studies on the efficacy of phage therapy in the treatment of acute sinusitis. The facts outlined herein clearly indicate the efficacy of phage therapy, as well as therapeutic perspectives on using bacteriophages in the complex treatment of purulent sinusitis caused by antibiotic-resistant microbiota.

Keywords: acute sinusitis, nosocomial sinusitis, phage therapy, nosocomial infections, antibiotic resistance

For citation: Kryukov A.I., Gurov A.V., Cherkasov D.S., Teplykh E.A. Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-250>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый синусит является самой распространенной патологией лор-органов и занимает пятое место среди различных нозологических форм по назначению антибактериальных препаратов [1, 2]. На долю воспалительной патологии околоносовых пазух (ОНП) приходится 15–36% от всех заболеваний лор-органов, которые лечатся в стационаре [3]. В последнее десятилетие заболеваемость острым синуситом в мире возросла в 3 раза, а удельный вес госпитализированных пациентов с данной патологией ежегодно увеличивается на 1,5–2% [4].

Ведущей причиной развития воспалительных изменений слизистой оболочки ОНП являются инфекционные агенты, при этом наиболее часто у взрослых пациентов поражаются верхнечелюстные синусы [5].

Наиболее распространенной причиной развития острого внебольничного синусита считаются различные респираторные вирусы, среди которых наиболее часто встречаются риновирусы различных антигенных разновидностей, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и различные штаммы коронавируса [3]. Однако в 2–10% случаев первичным этиологическим фактором служат бактериальные патогены [6]. В 0,5–2% случаев вирусные синуситы осложняются присоединением и активным ростом бактериальной микрофлоры, что связано с частичным или полным блоком естественных соустьев, с последующими нарушениями аэрации и мукоцилиарного клиренса, а также с прямым цитопатическим действием вирусов [7]. Известными патогенетическими факторами, способствующими развитию бактериального суперинфицирования, являются: повреждение вирусными и бактериальными ферментами целостности слизистых оболочек, а также снижение способности мерцательного эпителия к самоочищению; потенцирование адгезии бактерий вирусными агентами на поверхности слизистой оболочки; индукция интерферонов I, II, III типов и цитокинов, снижающих в совокупности антибактериальную защиту организма; снижение вирусами фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов за счет уменьшения количества последних в очаге воспаления [8].

Наиболее значимыми бактериальными возбудителями острого внебольничного синусита являются *Streptococcus pneumoniae* (42,0%), *Haemophilus influenzae* (25,4%), различные виды β-гемолитических стрептококков не группы A (22,4 %). Гораздо реже встречаются *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Moraxella catarrhalis* (1,1%), облигатно-анаэробные микроорганизмы (0–9%) [1].

Помимо этого, учитывая особенности этиопатогенеза, выделяют острый нозокомиальный (внутрибольничный) синусит. Внутрибольничный бактериальный синусит определяется как локализованная гнойно-септическая инфекция околоносовых пазух, возникающая у пациента спустя как минимум 48 ч после госпитализации. Заболевание нозокомиальным синуситом зачастую подвержены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии, что объясняется такими предрасполагающими факторами, как наличие в полости носа ятрогенных инородных тел (назогастральный зонд, интубационная трубка, материалы тампонады), горизонтальное положение тела, медикаментозная седация и прочее, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса с последующим развитием инфекции [9, 10]. К тому же ятрогенные инородные тела, проходящие через полость носа, могут травмировать слизистую оболочку и внутриносые структуры, что приводит к носовому кровотечению, локальному отеку и воспалению с последующей obturацией естественных соустьев пазух. Все это нарушает дренажную функцию полости носа и ОНП, и, как следствие, развиваются застойные явления с последующим нозокомиальным инфицированием¹.

У пациентов с челюстно-лицевыми травмами, которые длительно находятся на ИВЛ, кровоизлияние в ОНП за время госпитализации нередко сопровождается нагноением и развитием внутрибольничного гемосинусита, который может способствовать развитию генерализованных осложнений на фоне травматического повреждения стенок ОНП [11].

Этиологическим фактором при этом выступают прежде всего госпитальные штаммы бактерий, обладающие высоким уровнем резистентности к различным группам

¹ Абдуллаев И.С. Нозокомиальный синусит: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.

антибиотиков. Среди возбудителей госпитальной инфекции околоносовых пазух в основном преобладают грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (15,9%), *Escherichia coli* (7,6 %) и *Proteus mirabilis* (7,2%). Частота встречаемости грамотрицательных возбудителей составляет 60%. Меньшую часть составляют грамположительные микроорганизмы (31 %). Среди них лидирует род *Staphylococcus* (10,6 %), а также β-гемолитические стрептококки (4,7 %). В подавляющем большинстве случаев речь идет об ассоциациях факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Существенно реже выделяют грибы – в 8,5% случаев². Стоит отметить, что среди грибковых патогенов наиболее часто изолируются грибы рода *Candida*, поражающие в основном иммунокомпрометированных пациентов [9].

Ключевую роль в комплексной терапии бактериального синусита играют системные антибактериальные препараты, действие которых направлено на эрадикацию патогенных штаммов микроорганизмов. При явном гнойном процессе в ОНП антибиотики обычно назначаются врачом эмпирически, т. е. до определения непосредственного патогена. При этом должна учитываться информация о локальной резистентности бактериальных возбудителей. Снижение или отсутствие положительной динамики антибиотикотерапии спустя 24–72 ч от момента ее начала может свидетельствовать о присутствии резистентных патобионтов.

В последние годы во множестве регионов мира, в т. ч. и в России, отмечается тенденция к значительному увеличению частоты встречаемости резистентных к антибиотикам возбудителей инфекций дыхательных путей, что осложняет лечение бактериальных синуситов [12]. Так, по некоторым данным, штаммы *Streptococcus pneumoniae* в 30% случаев обладают лекарственной устойчивостью к макролидам и пенициллинам, а среди штаммов *Haemophilus influenzae* более 5% являются резистентными к незащищенным пенициллинам [2]. Значительная часть макролид-резистентных штаммов пневмококков проявляют устойчивость и к клиндамицину, что характеризуется MLSB-фенотипом резистентности. Клиническое значение резистентности гемофильной палочки к аминопенициллинам главным образом связано с синтезом β-лактамаз. Штаммы моракселлы в 58,3% случаев резистентны к ампициллину [12]. По данным системы мониторинга антибиотикорезистентности AMRmap, в Российской Федерации на 2020 г. штаммы *Streptococcus pneumoniae* характеризовались резистентностью к пенициллину, ампициллину и амоксициллину в 7,87, 12,6 и 9,45% случаев соответственно, а к азитромицину и кларитромицину – в 18,11 и 11,02% случаев. Зарегистрированная лекарственная устойчивость к ампициллину у штаммов *Haemophilus spp.* на территории России за 2020 г. составляла 17,28% [13]. Особенно остро проблема множественной лекарственной устойчивости касается возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в т. ч. и внутрибольничных синуситов.

В отличие от внебольничных острых синуситов национальных клинических рекомендаций по лечению нозокомиального синусита в настоящий момент не существует. Однако в практических рекомендациях по антибактериальной терапии синуситов под редакцией Ю.К. Янова и соавт. рекомендуется использовать для терапии внутрибольничных синуситов следующие парентеральные антибиотики: цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, а также амикацин и защищенный клавулановой кислотой тикарциллин [9].

При этом необходимо отметить, что в настоящее время антибиотикотерапия во всем мире претерпевает кризис из-за снижения ее эффективности в отношении резистентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

После открытия в начале XX в. Александром Флемингом бактерицидных свойств зеленой плесени, продуцируемой микроскопическими грибами *Penicillium notatum*, человечество сделало огромный прорыв в лечении и профилактике бактериальных инфекций, что ознаменовало начало эры антибиотиков [14]. Однако обширное распространение антибиотиков, их необоснованное назначение врачами и бесконтрольное применение в различных сферах деятельности человека привело к мутациям и усиленной селекции устойчивых бактериальных штаммов микроорганизмов [15]. Всякий раз, когда дело касалось развития клинически значимой резистентности, в медицинскую практику внедрялся модифицированный вариант существовавшего антибиотика или совершенно новый препарат. Конечно, это не решало проблему в корне, а резистентность росла пропорционально использованию новых антибиотиков [16].

МЕХАНИЗМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БАКТЕРИЙ

В т. н. «гонке вооружений» между людьми и бактериями последние активно реализовывали устойчивость к антибиотикам за счет специальных механизмов. Наиболее известными науке механизмами лекарственной устойчивости признаны ферментативная инактивация, активный эффлюкс, модификация молекулы-мишени и снижение проницаемости клеточной стенки.

Расщепление химической структуры молекул антибиотиков посредством специфических бактериальных ферментов является распространенным механизмом лекарственной устойчивости. В качестве примеров бактериальных ферментов можно привести β-лактамазы, аминогликозидмодифицирующие ферменты, хлорамфеникол-ацетилтрансферазу, макролидные эстеразы и др. [17].

Эффлюкс осуществляется посредством активации энергозависимого помпового механизма, реализующего выброс антибиотика из клеточных мембран бактериальной клетки. Некоторые эффлюкс-помпы узкоспецифичны к определенному субстрату, но есть и полирезистентные эффлюкс-помпы, обуславливающие множественную лекарственную устойчивость [18].

Поддержание низких концентраций антибиотиков в бактериальной клетке может достигаться с помощью

² Абдуллаев И.С. Нозокомиальный синусит: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.

уменьшения проницаемости наружной мембраны бактерии. Это обусловлено мутациями в генах, экспрессирующих белки-порины, играющие роль системы пропускных каналов через клеточную стенку. Существуют два процесса, ограничивающих пропускную способность пориновых каналов: снижение количественного отношения поринов или мутации, направленные на изменение их селективности [18].

Модификация молекулы мишени антибиотиков реализуется путем предотвращения действия антибиотика на ту или иную структуру бактериальной клетки путем ее изменения. Данный вид защиты можно наблюдать на примере синтеза золотистым стафилококком пенициллин-связывающего белка РВР2а, обладающего пониженным сродством к β -лактамной группе антибиотиков, что по итогу ограничивает гидролиз бактериальной клеточной стенки [19].

Примечательно, что способность бактерий к формированию патологических биопленок и «чувство кворума» относительно недавно были также признаны механизмами лекарственной устойчивости [20].

Лекарственная устойчивость обуславливается и поддерживается бактериями на генетическом уровне при условиях, позволяющих распространять эти гены резистентности среди популяции микробов. К генетическим основам приобретенной резистентности относят мутации в хромосоме прокариот с последующей селекцией, перенос трансмиссивных плазмид резистентности (R-плазмид) и перенос транспозонов, несущих гены резистентности (г-гены) [21].

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В качестве ярких примеров приобретенной лекарственной устойчивости можно назвать появление в 1960-х годах метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), широко распространившегося по миру, а также появление в 2008 г. у штаммов *Klebsiella pneumoniae* гена металло- β -лактамазы blaNDM-1, обладающего способностью противостоять наиболее распространенным на сегодняшний день β -лактамам антибиотикам [22, 23]. Необходимо добавить, что появление множественной лекарственной устойчивости усложнило подбор терапии инфекций и повысило ее стоимость. Существуют определенные сверхрезистентные бактериальные патогены, ответственные за манифестации различных летальных госпитальных инфекций. Этими возбудителями являются *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, которые в совокупности образуют т. н. группу ESKAPE [24]. Данные микроорганизмы также могут явиться причиной развития нозокомиального синусита.

В 2017 г. ВОЗ опубликовала первый в истории список самых смертоносных бактерий, угрожающих здоровью человека, который был разделен на три приоритетных уровня и охватывал 12 семейств опасных патогенов, выработавших лекарственную устойчивость к известным антибиотикам.

За время недавней пандемии COVID-19 массово применявшаяся антибиотикотерапия для профилактики и борьбы с бактериальными осложнениями резко повысила антибиотикорезистентность в мировом масштабе [25]. На сегодняшний день центры по контролю и профилактике заболеваний США, Всемирный экономический форум и ВОЗ признают растущую лекарственную устойчивость микробов одной из самых серьезных глобальных угроз здоровью человека в XXI в.

Ежегодно в мире от резистентных к лечению инфекционных заболеваний умирает около 700 тыс. человек [26]. В 2019 г., по данным, опубликованным в журнале Lancet, инфекции, вызванные резистентными бактериальными штаммами микроорганизмов, стали третьей причиной смертности в мире, уступив первые два места сердечно-сосудистым заболеваниям и инсультам [27]. Согласно отчету J. O'Neil, уже к 2050 г. около 10 млн человек будут каждый год умирать от инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий³.

Резюмируя данную проблему, с сожалением приходится констатировать, что антибиотическую эру сменяет эпоха резистентности, которая в конечном счете отбросит достижения медицины обратно в доантибиотический период.

В борьбе с гнойно-септическими заболеваниями, включая острые синуситы, необходимы альтернативные препараты с принципиально отличающимися от антибиотиков механизмами действия. В апреле 2021 г. ВОЗ опубликовала отчет о глобальной нехватке новых противомикробных препаратов, в котором делается вывод о том, что текущего уровня разработки антибиотиков и количества клинически одобренных антибиотиков недостаточно для борьбы с лекарственно-устойчивыми бактериями, указанными в списке ВОЗ по приоритетным бактериальным патогенам на февраль 2017 г. Сейчас науке известны такие потенциальные современные антибактериальные препараты, как моноклональные антитела, вакцины, антимикробные пептиды, бактериоцины. Отдельно стоит выделить бактериофаги и синтезируемые ими литические ферменты, интерес к которым возрос за последнее время.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БАКТЕРИОФАГОВ

Бактериофаги являются строго специфичными вирусами бактерий и имеют уже более чем вековую историю с момента открытия. Первое задокументированное предположение о вирусном воздействии на бактерии было сделано еще в 1915 г. Фредериком Уильямом Туортом. Однако основная заслуга в открытии вирусов бактерий, авторство термина «бактериофаг», а также клинические исследования с обоснованием фаготерапии принадлежат Феликсу д'Эреллю. Во время вспышки дизентерии в г. Мезон-Лафит во Франции в 1915 г. он обнаружил, что добавление фильтраата фекалий от выздоравливающих

³ O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations the review on antimicrobial resistance chaired. 2016. Available at: <https://pdf4pro.com/view/tackling-drug-resistant-infections-globally-5510.html>.

пациентов к выращенной на чашке Петри культуре дизентерийной палочки вызывало лизис последних с образованием белых пятен на питательном агаре. Первое литературное описание бактериофага под авторством Феликса д'Эрелля вышло в докладах Парижской академии наук в 1917 г. Несколько позже, в 1919 г., д'Эрелль впервые с успехом апробировал фаготерапию в лечении тяжелой дизентерии у детей, что, несомненно, привлекло внимание научного сообщества [28]. К сожалению, в те времена изучение биологических свойств бактериофагов, технологий их производства и хранения было затруднено, что осложняло исследования в области фаготерапии [29].

С момента открытия антибиотиков фаготерапия была незаслуженно забыта в западном мире, но изучение бактериофагов и их клинические испытания продолжались в СССР и странах Восточной Европы, что позволило к настоящему моменту накопить большую информацию о них [30].

ПРЕИМУЩЕСТВА ФАГОТЕРАПИИ

Достижения в области биотехнологий на современном этапе позволяют создавать эффективные вирулентные бактериофаги, которые возможно применять как в виде монотерапии бактериальных инфекций, так и в дополнение к антибиотикам. Несмотря на наличие фагорезистентности бактерий, практически всегда можно подобрать из существующих коллекций новый фаг с активным действием, чего нельзя сказать про антибиотики, разработка которых требует длительного времени и колоссальных финансовых затрат [31].

Известны определенные преимущества фаготерапии: бактериофаги полностью безопасны для людей и не имеют возрастных ограничений, высокая специфичность, ареактогенность, отсутствие снижения иммунитета, предотвращение развития дисбиоза, возможность широкого использования для профилактики гнойных осложнений. Благодаря литическому циклу происходит постоянная саморегуляция численности фагов в очаге гнойно-септической инфекции. К тому же фаги имеют крайне высокую способность проникать в различные ткани человеческого организма [32]. Все это делает фаготерапию предпочтительнее антибиотикотерапии, недостатками которой является большой спектр побочных реакций, нежелательных лекарственных взаимодействий и осложнений.

В настоящее время существуют как моновалентные фаговые препараты, так и поливалентные, именуемые также фаговыми коктейлями. Доказано, что фаготерапия коктейлями позволяет добиться лучшего терапевтического результата по сравнению с использованием моновалентных препаратов, т. к. фаговые коктейли увеличивают спектр литической активности, снижают риск развития фагоустойчивых бактерий и потенциальную возможность развития антибиотикорезистентности. Фаговые коктейли можно назначать эмпирически, что существенно повышает эффективность лечения за счет увеличения спектра возможных мишеней для вирусов [33, 34].

Комбинированная терапия антибиотиками и литическими бактериофагами демонстрирует фармакологическую синергию двух препаратов, при которой достигается лучший совокупный клинический эффект, нежели при использовании их по отдельности [33]. Отмечается, что при воздействии сублетальных доз антибиотиков на бактерии происходит укорочение длительности латентного периода литического цикла и усиленный синтез новых вирионов фагов в инфицированных бактериальных клетках [35]. Данная синергия особенно эффективна в отношении ликвидации персистирующих бактерий внутри биопленок [34].

Доказано, что фаговые коктейли способны разрушать бактерии и патологические бактериальные биопленки посредством индуцирования ферментативных реакций. При этом фаги кодируют лизины и холины, которые участвуют в разрушении клеточной стенки бактерий на разных этапах литического цикла. Некоторые из этих ферментов высокоспецифичны, но существуют и ферменты, обладающие активностью по отношению к разным штаммам и видам патогенов [31]. В качестве примера таких ферментов с широким спектром действия можно привести эндолизин АВgr46, который способен одновременно лизировать клетки проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhimurium* [36].

Также бактериофаги переносят на хвостовых шипах специфические белки-деполимеразы, которые обладают литической активностью в отношении внеклеточного матрикса, капсульного вещества и клеточной стенки бактерий [37, 38]. Данные ферменты могут присутствовать и в свободной форме без ассоциации с фаговыми частицами. Высвобождаясь во внеклеточное пространство после лизиса бактерий, деполимеразы проявляют литическую активность по отношению к новым клеткам-мишеням и структурам биопленки [31].

Помимо основного бактерицидного действия, известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем свойствах бактериофагов. Выраженный противовоспалительный эффект достигается за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов с одновременной индукцией противовоспалительных цитокинов, снижения С-реактивного белка и экспрессии Toll-like-рецепторов 4 [39].

В исследовании А. Gorski et al. в 2018 г. при анализе работ по изучению фаговой терапии аллергозов было показано, что фаги оказывают противовоспалительное действие как *in vitro*, так и *in vivo* и могут подавлять aberrantные иммунные реакции [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАГОТЕРАПИИ

Первый опыт применения бактериофагов в лечении лор-заболеваний на территории нашей страны принадлежит двум группам исследователей, во главе которых стояли Н.А. Преображенский и Л.Л. Волосевич. Они показали положительные результаты при монотерапии стафилокок-

- оториноларингология. 2017;(5):119–126. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeniya-sredstv-s-bakteriofagami-na-gelevooy-osnove-v-kompleksnoy-terapii-nozokomialnyh-rinosinitov/viewer>. Lazareva L.A., Skibickij V.V., Dorofeeva Yu.I., Ashuba I.L. The experience of application of gel preparations containing bacteriophages in the complex therapy of nosocomial rhinosinitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(5):119–126. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeniya-sredstv-s-bakteriofagami-na-gelevooy-osnove-v-kompleksnoy-terapii-nozokomialnyh-rinosinitov/viewer>.
11. Дворяничков В.В., Янов Ю.К., Накатис Я.А., Исаченко В.С., Ильясов Д.М., Гофман В.Р., Виниченко К.В. Ринологическая тактика в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на ИВЛ. *Медицинский совет*. 2021;(18):202–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>. Dvorianchikov V.V., Yanov Yu.K., Nakatis Ya.A., Isachenko V.S., Ilyasov D.M., Gofman V.R., Vinichenko K.V. Rhinological tactics in the complex treatment of patients with severe combined cranio-facial trauma who are on mechanical ventilation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):202–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>.
 12. Лопатин А.С., Шиленкова В.В. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Lopatin A.S., Shilenkova V.V. (eds.). *Acute rhinosinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.)
 13. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;(2):198–204. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>. Kuz'menkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Ejdel'shteyn M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;(2):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
 14. Венгерровский А.И. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 848 с. Vengerovskij A.I. *Pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 848 p. (In Russ.)
 15. Sannathimmappa M.B., Nambiar V., Aravindakshan R. Antibiotics at the crossroads - Do we have any therapeutic alternatives to control the emergence and spread of antimicrobial resistance? *J Educ Health Promot*. 2021;10:438. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_557_21.
 16. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
 17. Egorov A.M., Ulyashova M.M., Rubtsova M.Yu. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. *Acta Naturae*. 2018;10(4):33–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713760>.
 18. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>.
 19. Zhang F., Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics*. 2022;11(9):1215. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091215>.
 20. Singh S., Singh S.K., Chowdhury I., Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *Open Microbiol J*. 2017;11:53–62. <https://doi.org/10.2174/1874285801711010055>.
 21. Гиллесли С.Х., Бамфорд К.В. *Наглядные инфекционные болезни и микробиология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 144 с. Gillespie S.H., Bamford K.B. *Medical Microbiology and Infection at a Glance*. 4th ed. Oxford; Malden, MA: Blackwell Science; 2012.
 22. Ito T., Katayama Y., Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1449–1458. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.6.1449>.
 23. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046–5054. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>.
 24. Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Кисиль О.В., Кормилицина В.Г., Драбкина И.В., Сафонова Т.Б. и др. Проблема глобального развития антибиотикостойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020;(11):110–116. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>. Gabrielyan N.I., Sharapchenko S.O., Kisil O.V., Kormilitsina V.G., Drabkina I.V., Safonova T.B. et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Tерапевтicheskie Arkhiv*. 2020;(11):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>.
 25. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С. Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;(11):10–15. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200359>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum*. 2020;(11):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200359>.
 26. Huemer M., Mairpady Shambat S., Bruggler S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>.
 27. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
 28. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии (обзор). *Биохимия*. 2020;(9):1189–1212. Режим доступа: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2020/85-09-1189>. Letarov A.V. History of early bacteriophage research and the birth of basic virology concepts (review). *Biokhimiya*. 2020;(9):1189–1212. (In Russ.) Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2020/85-09-1189>.
 29. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-83-91>. 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*. 2021;(6):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-83-91>.
 30. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;(1):55–64. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2021/1/cmasc-2021-t23-n1-p55/>. Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Hazan P.L., Malova Yu.A. Therapeutic applications of bacteriophages: back to the future. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;(1):55–64. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2021/1/cmasc-2021-t23-n1-p55/>.
 31. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;(3):103–112. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>. Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;37(3):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>.
 32. Артемьева Е.С., Будковская М.А., Рязанцев С.В. Возможности применения бактериофагов в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2018;(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>. Artemyeva E.S., Budkovskaya M.A., Ryzantsev S.V. The possibility of using bacteriophages in otolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
 33. Pires D.P., Melo L., Vilas Boas D., Sillankorva S., Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004>.
 34. Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Bacteriophages and Lysins in Biofilm Control. *Viral Sin*. 2020;35(2):125–133. <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00192-3>.
 35. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.
 36. Oliveira H., Vilas Boas D., Mesnage S., Kluskens L.D., Lavigne R., Sillankorva S. et al. Structural and Enzymatic Characterization of ABgp46, a Novel Phage Endolysin with Broad Anti-Gram-Negative Bacterial Activity. *Front Microbiol*. 2016;7:208. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00208>.
 37. Chan B.K., Abedon S.T. Bacteriophages and their enzymes in biofilm control. *Curr Pharm Des*. 2015;21(1):85–99. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140905112311>.
 38. Knecht L.E., Veljkovic M., Fieseler L. Diversity and Function of Phage Encoded Depolymerases. *Front Microbiol*. 2020;10:2949. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02949>.
 39. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Łusiak-Szelachowska M., Jończyk-Matysiak E., Borysowski J. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol*. 2017;12:905–914. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0049>.
 40. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J. Phage therapy in allergic disorders? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(6):534–537. <https://doi.org/10.1177/1535370218755658>.
 41. Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Липкин А.И. Проблема консервативного лечения больных хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 1982;(2):18–20.

- Preobragensky N.A., Goldman I.I., Lipkin A.I. The problem of conservative treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 1982;(2):18–20. (In Russ.)
42. Волосевич Л.Л., Кривохатская Л.Д., Чермеркин А.С. Эффективность применения лечебных бактериофагов у больных хроническим гнойным мезотимпанитом. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1985;(3):55–59.
Voloisevich L.L., Krivohatskaya L.D., Chemerkin A.S. The effectiveness of the use of therapeutic bacteriophages in patients with chronic suppurative mesotympanitis. *Zhurnal Ushnykh, Nosovykh i Gorlovykh Bolezney*. 1985;(3):55–59. (In Russ.)
43. Стратиева О.В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей. В: *Сборник трудов XV съезда оториноларингологов России, 25–29 сентября 1995 г., Санкт-Петербург*. СПб.; 1995. Т. 2, 609 с.
- Stratieva O.V. Use of a polyvalent combined pyobacteriophage in acute and recurrent paranasal sinusitis in children. In: *Proceedings of the XV Congress of Otorhinolaryngologists of Russia, September 25-29, 1995, St. Petersburg*. St. Petersburg; 1995. Vol. 2, 609 p. (In Russ.)
44. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*. 1997;(2):55. Режим доступа: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/1997-2.pdf>.
Yanborisova E.R., Yanborisov T.M. Effect of pyobacteriophage on mucociliary clearance when applied topically in children with acute sinusitis. *Russian Rhinology*. 1997;(2):55. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/1997-2.pdf>.
45. Fong S.A., Drilling A., Morales S., Cornet M.E., Woodworth B.A., Fokkens W.J. et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:418. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00418>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.И. Крюков, А.В. Гуров

Написание текста – Д.С. Черкасов

Сбор и обработка материала – Д.С. Черкасов, Е.А. Теплых

Редактирование – А.И. Крюков, А.В. Гуров, Д.С. Черкасов

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov

Text development – Dmitry S. Cherkasov

Collection and processing of material – Dmitry S. Cherkasov, Elena A. Teplykh

Editing – Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov, Dmitry S. Cherkasov

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; info@mnpco@mosgorzdrav.ru

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; alex9999@inbox.ru

Черкасов Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; firework491@gmail.com

Теплых Елена Александровна, заведующая отделением оториноларингологии, Инфекционная клиническая больница №1; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; Doctor_teplykh@mail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kryukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief freelance specialist-Otorhinolaryngologist of the Moscow Department of Health, Head of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; info@mnpco@mosgorzdrav.ru

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher, Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Dmitry S. Cherkasov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; firework491@gmail.com

Elena A. Teplykh, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Doctor_teplykh@mail.ru