

А. Ч. Буцель, Г. Г. Максименя

ЗАБЫТАЯ ГРУППА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В последние годы значительное внимание уделяется распространению резистентности бактерий к антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам. Осталось мало эффективных противомикробных препаратов, создание новых требует значительных затрат. ВОЗ определяет бактериофаги как «новый терапевтический подход» в качестве альтернативы в борьбе с возбудителями бактериальных инфекций. Несомненно, организаторам здравоохранения, эпидемиологам и клиницистам в настоящий момент необходима актуальная оценка фактических данных, касающихся преимуществ, эффективности и безопасности бактериофаготерапии, а также использования фагов для контроля и профилактики инфекций, например, в комплексе противоэпидемических мероприятий, биологическая дезинфекция.

Ключевые слова: *иммуотропные препараты, бактериофаг, лечение, терапия, профилактика, антибиотикорезистентность, бактериальная инфекция, систематический обзор, раны, побочное действие.*

A. Ch. Buzel, G. G. Maksimenya

A FORGOTTEN GROUP OF ANTIBACTERIAL DRUGS

In recent years, considerable attention has been paid to the spread of bacterial resistance to antibiotics, disinfectants, and antiseptics. There are few effective antimicrobial drugs left, the creation of new ones requires significant costs. The WHO defines bacteriophages as a «new therapeutic approach» as an alternative in the fight against bacterial pathogens. Undoubtedly, healthcare organizers, epidemiologists and clinicians currently need an up-to-date assessment of the evidence regarding the benefits, efficacy and safety of bacteriophage therapy, as well as the use of phages for the control and prevention of infections (for example, in a complex of anti-epidemic measures, biological disinfection).

Key words: *immunotropic drugs, bacteriophage, treatment, therapy, prevention, antibiotic resistance, bacterial infection, systematic review, wounds, side effects.*

На базе Университета Калифорнии в Сан-Диего (США) в 2017 г. был открыт медицинский центр, в котором совершенствуются методы фаготерапии и проводятся испытания новых фагопрепаратов – The Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH). Это первый подобный центр в Северной Америке. Если в Восточной Европе (Польша, Грузия, Украина, Россия и другие страны, образовавшиеся после распада СССР) применение фагопрепаратов для лечения инфекционных заболеваний не прекращалось с момента их открытия более ста лет назад, то в Западной Европе, США, Канаде фаготерапия в медицине применяется редко, а фагопрепараты ждут масштабных клинических испытаний. Тот факт, что такой авторитетный медицинский центр будет заниматься фаготерапией, резко повышает шансы бактериофагов получить одобрение строгих регуляторных органов США. Первым делом центр IPATH займется лечением пациентов с хроническими антибиотикорезистентными инфекциями, связанными с трансплантацией органов, имплантируемыми устройствами или суставными эндопротезами, а также с мукковисцидозом [19].

На ряду с имеющимися в настоящее время антибактериальными препаратами эффективными в отношении большого перечня микробной флоры, существует проблема развития адаптационной способности микробной флоры к антибиотикам, которая по сути возвращает человечество в до антибиотическую эру. Подобная ситуация многократно ускоряется вследствие их бесконтрольного применения. Чрезмерное и неуместное использование антибактериальных препаратов не помогает пациентам, а лишь повышает резистентность микроорганизмов [1]. На уровне первичного звена медико-санитарной помощи 30–60% пациентов получают антибиотики, возможно, значительно чаще, чем это требуется по клиническим показаниям (Holloway K., 2001). Кроме этого, наблюдается неадекватное назначение антибактериальных препаратов, включая неправильный выбор препарата, его дозы или определение продолжительности курса лечения, особенно в тех случаях, когда антибиотики назначаются эмпирически при лечении острой бактериальной патологии. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала список устойчивых к действию антибиоти-

ков «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. В их числе – *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp.*, *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella*. За всеми этими названиями – очень серьезные заболевания: сепсис, менингит, пневмония, брюшной тиф, дизентерия и другие. По прогнозам, к 2050 году число жертв бактериальных инфекций возрастет до 10 млн в год [4, 8, 16].

Необходимость назначения антибактериальной терапии строго по показаниям продиктовано также и проявлением целого ряда серьезных побочных эффектов. Среди них: нарушения функции желудочно-кишечного тракта (диарея, дискомфорт в брюшной полости и абдоминальная боль, диспепсические явления и другие), развитие реакций кожных покровов, аллергические реакции (анафилактический шок, крапивница, отек Квинке), гематологические нарушения (миелотоксичность, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения), гепатотоксичность (повышение активности аминотрансфераз, внутрипечечный холестаз и др.), общие нежелательные симптомы (общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, головокружение и др.) [14].

Таким образом, в настоящее время основными задачами для клинико-фармакологической практики являются замедление формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов и поиск новых возможностей для лечения бактериальных инфекций (лекарственных средств – альтернативы антибиотикам). Сегодня существующие антибиотики в большинстве случаев все еще работают. Но ученые уже назвали борьбу с бактериями «главным вызовом времени». Проблема антимикробной резистентности рассматривается на глобальном уровне. В клиниках все чаще стали вспоминать «старую» альтернативу антибиотикам – бактериофаги. Как отмечают эксперты отрасли, создание бактериофага обходится в десятки раз дешевле, чем антибиотика. Но главное преимущество фагов – не в стоимости, а в их способности изменяться вслед за бактерией. Кроме того, бактериофаги не имеют побочных эффектов и не нарушают естественную флору организма. Антибиотики и бактериофаги – оружие против одного врага. Только действуют они по-разному. Бактериофаг – это снайпер, который прицельно уничтожает только один вид бактерий, он обладает узкой специализацией [3, 6, 10].

Бактериофаги – это вирусы для микроорганизма, они пожирают их (от греческого *phagos* – «пожиратель»). Это миниатюрные (размером в среднем от 20 до 200 нанометров) враги бактерий. Бактериофаги распространены на нашей планете, найти их можно практически везде: в воде, глубоко под землей, в по-

чве и даже в макроорганизмах. Их основное практическое применение – борьба с бактериями. Каждый бактериофаг поражает только те бактерии, против которых направлен. Когда фаг замечает «свою» бактерию, он моментально прикрепляется к оболочке ее клетки, после чего вводит собственную нуклеиновую кислоту (геном) внутрь бактерии. Его цель – заставить бактериальную клетку «работать на себя», то есть начать в ней процесс своего размножения. Вскоре внутри бактерии формируются новые бактериофаги, и начинается процесс лизиса – распада бактериальной клетки и выход зрелых фагов. Таким образом, на свет появляются сотни новых бактериофагов, готовых к нападению. «Литический цикл» вновь повторяется. При всей своей кажущейся агрессивности, этот процесс абсолютно безвреден и не причиняет никаких побочных эффектов остальной микрофлоре организма [13, 14].

Бактериофаги вовсе не являются новыми препаратами, открыты данные микроорганизмы были в 1917 г. канадским сотрудником института Пастера в Париже Феликсом Д'Эррелем, после чего последовал ряд исследований по их применению. В 1921 г. Ричард Брайонг и Джозеф Мэйсин, используя в качестве основы труды Д'Эрреля, впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью стафилококкового фага. До середины прошлого века на Западе фаги активно изучались и широко использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая дизентерию, тиф, паратифоидные лихорадки, холеру и гнойно-септические инфекции. Однако открытие А. Флемингом в 1928 г. антибиотиков и восторг от результатов их применения заставили необоснованно забыть лечение препаратами бактериофагов [4, 15].

На сегодняшний день в АТХ (международная анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств) бактериофаги располагаются под шифром **VO3A** (все другие лекарственные препараты).

Россия в производстве бактериофагов исторически занимает ведущие позиции. Уже в годы Великой Отечественной войны применялась фаготерапия. Особое внимание уделялось разработке бактериофагов против кишечных инфекций – холеры, брюшного тифа, дизентерии и сальмонеллеза. Всего в военное время для фронта было изготовлено более 200 тыс. литров бактериофагов. Сегодня в РФ производитель препаратов бактериофагов – компания «Микроген» холдинга «Нацимбио» Госкорпорации Ростех. В период с 2017 по 2019 год продажи бактериофагов «Микрогена» выросли более чем на 25% в денежном выражении. Компанией разработаны и выпускаются 19 наименований лекарств на основе бактериофагов против множества известных возбудителей инфекционных заболеваний: дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза, гнойно-септических и других. Кроме

того, разработаны комбинированные препараты, например «Секстафаг» (Пиобактериофаг поливалентный).

Проведенные многочисленные исследования показывают, препараты бактериофагов обладают рядом преимуществ, к которым относятся [6, 9, 10, 11, 18]:

- строгая специфичность,
- толерантность к симбиотической микрофлоре,
- безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний,
- высокая эффективность в терапии хронических инфекций, особенно ассоциированных с образованием бактериальных биопленок,
- быстрое наступление клинического эффекта,
- способность к самовоспроизводству и саморегуляции популяции бактериофагов,
- возможность совместного применения с антибиотиками и другими иммуномодулирующими средствами,
- эффективность в терапии инфекций, вызванных антибиотико-резистентными бактериями,
- возможность применения при аллергических реакциях на антибактериальные препараты,
- применения в виде различных форм: местных аппликаций, жидких и таблетированных, парентеральных.

Классификация препаратов бактериофагов: [17]

1. Монокомпонентные – бактериофаг: стрептококковый, сальманелезный, колипротейный, синегнойный, бактериофаг стафилококковый;

2. Комбинированные – интести-бактериофаг, пиобактериофаг комплексный жидкий.

Фармакокинетика бактериофагов.

Бактериофаг, введенный любым способом, поступает в общий ток крови, но обычно в крови не задерживается, а адсорбируется различными тканями, оседая в первую очередь в лимфатических узлах, в печени и селезенке. Выведение из организма происходит через кишечник и почки. При наличии в организме соответствующего микроба длительность пребывания бактериофага в организме увеличивается, может иметь место даже повышение титра бактериофага. Гематоэнцефалический барьер у здорового животного является барьером для проникновения фагов в центральную нервную систему. Нарушение центрального барьера даже в слабой степени влечет за собой поступление бактериофага из кровяного русла в ликвор.

Показаниями к применению препаратов бактериофагов является лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных бактериями у взрослых и детей:

– заболевания уха, горла, носа, дыхательных путей и легких (воспаления пазух носа, среднего уха, ангина, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, плеврит);

– хирургические инфекции (нагноения ран, ожоги, абсцесс, флегмона, фурункулы, карбункулы, гидроаде-

нит, панариции, парапроктит, мастит, бурсит, остеомиелит);

– урогенитальные инфекции (уретрит, цистит, пиелонефрит, кольпит, эндометрит, сальпингоофорит);

– энтеральные инфекции (гастроэнтероколит, холецистит), дисбактериоз кишечника;

– генерализованные септические заболевания;

– гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (омфалит, пиодермия, конъюнктивит, гастроэнтероколит, сепсис и др.);

При тяжелых проявлениях бактериальных инфекций препараты назначаются в составе комплексной терапии.

С профилактической целью они могут быть использованы для обработки послеоперационных и свежих инфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и приемом препарата внутрь 2–3 раза в день натощак за 1 ч до приема пищи с первого дня заболевания в течение 7–20 дней. В случае если до применения бактериофага для лечения ран применялись химические антисептики, рана должна быть тщательно промыта стерильным раствором натрия хлорида раствором 0,9 %.

В зависимости от характера очага инфекции бактериофаг можно применять:

– В виде орошения, примочек и тампонирования в объеме до 200 мл в зависимости от размеров пораженного участка. При абсцессе после удаления гнойного содержимого с помощью пункции препараты вводят в количестве меньшем, чем объем удаленного гноя. При остеомиелите после соответствующей хирургической обработки в рану вливают бактериофаг по 10–20 мл.

– при введении в полости (плевральную, суставную и другие ограниченные полости) до 100 мл, после чего оставляют капиллярный дренаж, через который бактериофаг вводят в течение нескольких дней.

– при циститах, пиелонефритах, уретритах препарат принимают внутрь. В случае если полость мочевого пузыря или почечной лоханки дренированы, бактериофаг вводят через цистостому или нефростому 1–2 раза в день по 20–50 мл в мочевой пузырь и по 5–7 мл в почечную лоханку.

– при гнойно-воспалительных гинекологических заболеваниях препарат вводят в полость вагины, матки в дозе 5–10 мл ежедневно однократно, при кольпите – по 10 мл орошением или тампонированием 2 раза в день. Тампоны закладывают на 2 часа.

– при гнойно-воспалительных заболеваниях уха, горла, носа препарат вводят в дозе 2–10 мл 1–3 раза в день. Бактериофаги используют для полоскания, промывания, закапывания, введения смоченных турунд (оставляя их на 1 час).

– при энтеральных инфекциях, дисбактериозе кишечника препараты принимают внутрь 3 раза в день за 1 час до приема пищи. Возможно сочетание двукратного приема внутрь с однократным ректальным введением разовой возрастной дозы бактериофага в виде клизмы после опорожнения кишечника.

– при сепсисе, энтероколите новорожденных, включая недоношенных детей, бактериофаг применяют в виде высоких клизм (через газоотводную трубку или катетер) 2–3 раза в сутки в дозе 5–10 мл. При отсутствии рвоты и срыгивания возможно применение препарата через рот. В этом случае он смешивается с грудным молоком. Возможно сочетание ректального (в виде высоких клизм) и перорального (через рот) применения препарата. Курс лечения 5–15 дней. При рецидивирующем течении заболевания возможно проведение повторных курсов лечения.

С целью профилактики сепсиса и энтероколита при внутриутробном инфицировании или опасности возникновения внутрибольничной инфекции у новорожденных детей бактериофаг применяют в виде клизм 2 раза в день в течение 5–7 дней.

– при лечении омфалита, пиодермии, инфицированных ран препарат применяют в виде аппликаций ежедневно двукратно (марлевую салфетку смачивают бактериофагом и накладывают на пупочную ранку или на пораженный участок кожи). Побочные действия у препаратов бактериофагов отсутствуют.

1. Монокомпонентные бактериофаги.

Растворы бактериофагов могут быть использованы для приема внутрь, местно и наружно. Препараты вызывают специфический лизис бактерий. После перорального однократного приема бактериофага, фаговые частицы обнаруживаются через 1 час в образцах крови, через 1–1,5 часа на поверхности ожоговых ран и в бронхиальном содержимом, через 2 часа в ликворе и моче.

2. Комбинированные бактериофаги.

• Интести-Бактериофаг вызывает специфический лизис бактерий *Shigella flexneri* 1, 2, 3, 4, 6 серовариантов, *Shigella sonnei*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella oranienburg*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Показаниями для его применения являются: бактериальная дизентерия, сальмонеллез, диспепсия, дисбактериоз, энтероколит, колит. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение возбудителя заболевания.

Препарат предназначен для приема внутрь и ректального введения. Для лечения препарат принимают внутрь 4 раза в день за 0,5–1 ч до приема пищи с первого дня заболевания в течение 7–10 дней. Детям первых месяцев жизни в первые два дня прие-

ма препарат разводят кипяченой водой в два раза, в случае отсутствия побочных реакций (срыгивания, высыпаний на коже) в дальнейшем можно применять бактериофаг неразведенным. Препарат применяют через рот 3 раза в сутки за 30 минут до кормления. В случаях неукротимой рвоты препарат применяют в виде высоких клизм (через газоотводную трубку или катетер) ежедневно. Возможно сочетание ректального (в виде высоких клизм) и перорального применения препарата. При отсутствии колитического синдрома рекомендуется замена одного приема внутрь на однократное ректальное введение разовой возрастной дозы препарата в виде клизмы после опорожнения кишечника.

В профилактических целях оптимальная схема использования – ежедневный прием разовой возрастной дозы. Продолжительность приема препарата определяется условиями эпидемиологической ситуации. У детей первых месяцев жизни в первые 2 дня приема препарата возможны срыгивания, высыпания на коже.

• Пиобактериофаг (секстафаг) комплексный жидкий

Препарат обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелла пневмония и окситока, синегнойной и кишечной палочек.

Используется для лечения и профилактики гнойно-воспалительных и кишечных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем при внутреннем, ректальном и наружном применении:

– заболеваний уха, горла, носа, верхних дыхательных путей и легких (воспаления пазух носа, среднего уха, ангина, фарингита, ларингита, трахеита, бронхит, пневмонии, плеврита);

– хирургических инфекций: нагноения ран, ожоги, абсцесс, флегмона, фурункулы, карбункулы, гидраденит, панариции, парапроктит, мастит, бурсит, остеомиелит;

– урогенитальных инфекций: уретрит, цистит, пиелонефрит, кольпит, эндометрит, сальпингоофорит;

– посттравматических конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, гнойных язв роговицы и иридоциклитов;

– энтеральных инфекций: гастроэнтероколита холецистита, дисбактериоза;

– генерализованных септических заболеваний;

– гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных: омфалит, пиодермия, конъюнктивит, гастроэнтероколит, сепсис и др.;

– с профилактической целью препарат используют для обработки операционных и свежих инфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемиологическим показаниям.

В зависимости от характера очага инфекции бактериофаг применяют:

• местно в виде орошения, примочек и тампонирования жидким фагом в количестве до 200 мл

в зависимости от размеров пораженного участка. При абсцессах бактериофаг вводят в полость очага после удаления гноя с помощью пункции. Количество вводимого препарата должно быть несколько меньше объема удаленного гноя. При остеомиелите после соответствующей хирургической обработки в рану вливают бактериофаг по 10–20 мл.

- при циститах, пиелонефритах, уретритах препарат принимают внутрь. В случае, если полость мочевого пузыря или почечной лоханки дренированы, бактериофаг вводят через цистостому или нефростому 1–2 раза в день по 20–50 мл в мочевого пузыря и по 5–7 мл в почечную лоханку.

- при гнойно-воспалительных гинекологических заболеваниях препарат вводят в полость вагины, матки в дозе 5–10 мл ежедневно однократно.

- при гнойно-воспалительных заболеваниях уха, горла, носа препарат вводят в дозе 2–10 мл 1–3 раза в день. Бактериофаг используют для полоскания, промывания, закапывания, введения смоченных турунд (оставляя их на 1 час).

- при конъюнктивитах и кератоконъюнктивитах препарат закапывают по 2–3 капли 4–5 раз/сут, при гнойной язве роговицы – по 4–5 капель, при гнойных иридоциклитах препарат применяют по 6–8 капель каждые 3 ч в сочетании с приемом внутрь.

- при лечении стоматитов и хронических генерализованных парадонтитов препарат используют в виде полосканий полости рта 3–4 раза в день в дозе 10–20 мл, а также введением в пародонтальные карманы турунд, пропитанных пиобактериофагом, на 5–10 минут.

- при кишечных формах заболевания, заболеваниях внутренних органов, дисбактериозе бактериофаг применяют через рот и в клизме. Через рот бактериофаг дают 3 раза/сут натощак за 1 ч до еды. В виде клизм назначают 1 раз/сут вместо одного приема через рот.

Применение бактериофагов не исключает использования других антибактериальных препаратов. В случае, если до применения бактериофага для лечения ран применялись химические антисептики, рана должна быть тщательно промыта стерильным 0.9% раствором натрия хлорида.

Применяют бактериофаг и у новорожденных, включая недоношенных детей в виде высоких клизм (через газоотводную трубку или катетер) 2–3 раза в сутки. При отсутствии рвоты и срыгивания возможно применение препарата через рот. В этом случае он смешивается с грудным молоком. Возможно сочетание ректального (в клизмах) и перорального (через рот) применения препарата. Курс лечения 5–15 дней.

При лечении омфалитов, пиодермии, инфицированных ран препарат применяют в виде аппликаций ежедневно двукратно (марлевую салфетку смачива-

ют бактериофагом и накладывают на пупочную ранку или на пораженный участок кожи).

В данном обзоре сложно переоценить перспективы использования бактериофагов в лечении и профилактики бактериальных заболеваний ЛОР-органов. В структуре патологии верхних дыхательных путей составляют все возрастающее число случаев острых и хронических заболеваний околоносовых пазух, лимфэпителиального глоточного кольца, ларингитов и других заболеваний.

Хронический тонзиллит (ХТ) традиционно считается одной из частых причин обращения пациентов к оториноларингологу. В процессе старения организма, с изменением показателей гомеостаза и развитием сопутствующих заболеваний течение хронического тонзиллита приобретает свои особенности. Морфофункциональные изменения небных миндалин при старении включают сложные приспособительные механизмы и механизмы регулирования физиологической регенерации, соответствующие гомеостазу пожилого человека. Рассчитывать на полное выздоровление и восстановление функции любых органов, в частности небных миндалин, не приходится. Используемые методы консервативного лечения ХТ у лиц старших возрастных групп не всегда имеют удовлетворительные результаты, что значительно снижает качество жизни пациентов и требует разработки новых подходов к лечению заболевания [5, 7]. В частности, это связано и с тем, что у пожилых пациентов при ХТ чаще высеваются так называемые «проблемные» микроорганизмы (энтерококки, стафилококки, синегнойная палочка, энтеробактер, серрация, ацетобактер), а также возможно развитие суперинфекции резистентными штаммами на фоне проведения антибактериальной терапии. В последние годы отмечается тенденция к росту количества устойчивых штаммов микроорганизмов, главным образом грамотрицательных, к β-лактамам антибиотикам (пенициллинам и цефалоспорином), что является серьезным препятствием в достижении эрадикации патогена в зоне верхних дыхательных путей.

Учитывая свойства бактериофагов, видится возможность их использования [5, 7]:

- при промывании лакун небных миндалин;

- при лечении острых тонзиллитов в виде полосканий и орошений на слизистую глотки и небные миндалины;

- введение бактериофагов в полость околоносовых синусов в ходе выполнения их пункций;

- выполнение интраназальных вливаний при острых и хронических воспалительных процессах в гортани;

- закладывание бактериофагов на турунде в ухо при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха;

- ведение гнойных ран в области носа, уха.

Заключение

Данные литературного обзора позволяют сделать выводы, что применение бактериофагов эффективно и абсолютно безвредно для человека и его нормальной микрофлоры.

Бактериофаги – это лекарственные средства, которые можно сочетать с использованием антибиотиков и антисептиков.

Литература

1. Асланов Б. И. Эпидемиологическая оценка бактериофагов как факторов эволюции госпитальных штаммов и средств борьбы с внутрибольничными инфекциями / Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2016. – 44 с.

2. Abedon, S. T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / *Methods Mol Biol.* –2018. – 1734. – P. 113–127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1_11.

3. El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. Evaluation of bacteriophage therapy against the multidrug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / PROSPERO 2018 CRD42018088332. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332)

4. David S. et al. Bacteriofagen: huidige kennis, onderzoek en toepassingen // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>

5. Зарипова Т. Н., Мухина В. И., Чуйкова К. И. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита – лиц голосоречевых профессий / Оториноларингология. 2013. – Том 14. – С. 1008–1014.

6. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J. P. et al Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase ½ trial /. // *Lancet Infect Dis.* – 2019. – № 19 (1). – P. 35–45.

7. Лавренева Г. В., Нестерова К. И. Обоснование консервативного лечения хронического тонзиллита у лиц старших возрастных групп методами «мягкой» терапии / Г. В. Лавренева, К. И. Нестерова, К. В. Яременко, А. А. Нестерова // *Вестн. оторинолар.* – 2016. – № 4. – С. 22–26.

8. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика, Л., 1974; Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения, 3 изд., т. 1, М. 1974.

9. Medina C, López-Baena FJ, editor(s). Host-pathogen interactions: methods and protocols, *Methods in molecular biology.* 2018; 1734. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_11

10. Moeling K., Broecker F., Will C A wake-up call: we need phage therapy now // *Viruses.* – 2018. – № 10. – P. 688. doi:10.3390/v10120688

References

1. Aslanov B. I. Epidemiologicheskaya ocenka bakteriofagov kak faktorov evolyucii gospital'nyh shtammov i sredstv bor'by s vnutribol'nichnymi infekcijami / Avtoref. diss. na soiskanie uch. stepeni kand.med.nauk. – Sankt-Peterburg. – 2016. – 44 s.

2. Abedon, S. T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / *Methods Mol Biol.* –2018. – 1734. – P. 113–127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1_11.

Использование данной группы препаратов возможно в стационарных условиях и амбулаторно.

Имеется необходимость продолжить изучение эффективности фаготерапии (проведение спланированных двойных слепых плацебо-контролируемые исследований) и фармакоэкономического обоснования применения данной группы лекарственных препаратов в медицинской практике.

11. Morozova V. V., Vlassov V. V., Tikunova N. V. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans // *Front Microbiol.* – 2018. – 9. – P. 1696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696>

12. Парфенюк Р. Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний / Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва., 2004. – 35 с.

13. Raya R. R., Hébert E. M. Isolation of phage via induction of lysogens. *Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interaction / M. Clokie, A. Kropinski, eds. 2009; 501: 23–32.*

14. Rohde C., Wittman J., Kutter E. Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria // *Surgical infections.* – 2018. – № 19 (8). – P. 1–8. doi.org/10.1089/sur.2018.184

15. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Федеральные клинические рекомендации / Б. И. Асланов, Л. П. Зуева, Л. А. Кафтырева, А. Г. Бойцов, В. Г. Акимкин, А. А. Долгий, Е. Б. Брусина, О. М. Дроздова. – М., 2014. – 54 с.

16. Саперкин Н. В., Ковалишена О. В., Квашнина Д. В., Раузендал Э., Схолтен Р. Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор Журнал инфектологии. – 2019. – Том 11. – № 4. – С. 19–30.

17. Чанышева О. В., Ковалишена Т. В., Присада Р. Ф. Оптимизация применения бактериофагов для борьбы с инфекциями по результатам регионального микробиологического мониторинга / *Медицинский альманах.* – 2017. – № 4 (49). – С. 33–37.

18. УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении 1998–2021 гг. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь № 1779. С. 18.

19. Чернявский В. И. Бактериальные биопленки и инфекции / *Annals of Mechnikov Institute, N 1.* – 2013. – 86 с. www.imiamn.org.ua/journal.htm

20. Новости IPATH: <https://health.ucsd.edu/news/topics/phage-therapy/Pages/hage-News.aspx>* Can bacteria-slaying viruses defeat antibiotic-resistant infections? A new U. S. clinical center aims to find out (By Kelly Servick) // *Science, Jun 21, 2018.* doi:10.1126/science.aau 5414

3. El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. Evaluation of bacteriophage therapy against the multidrug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / PROSPERO 2018 CRD42018088332. (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332)

4. David S. et al. Bacteriofagen: huidige kennis, onderzoek en toepassingen // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>

5. Zaripova T. N., Muhina V. I, CHujkova K. I. Obosnovanie ispol'zovaniya bakteriofaga v lechenii bol'nyh s obostreniem hronicheskogo laringita – lic golosorechevyh professij / Otorinolaringologiya. 2013. – Tom 14. – S. 1008–1014.
6. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J. P. et al Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase ½ trial /. // Lancet Infect Dis. – 2019. – № 19 (1). – R. 35–45.
7. Lavreneva G. V., Nesterova K. I. Obosnovanie konservativnogo lecheniya hronicheskogo tonzillita u lic starshih voznrastnyh grupp metodami «myagkoj» terapii / G. V. Lavreneva, K. I. Nesterova, K. V. YAremento, A. A. Nesterova // Vestn. otorinol. – 2016. – № 4. – S. 22–26.
8. Merkov A. M., Polyakov L. E. Sanitarnaya statistika, L., 1974; Rukovodstvo po social'noj gigiene i organizacii zdavoohraneniya, 3 izd., t. 1, M. 1974.
9. Medina C, López-Baena FJ, editor(s). Host-pathogen interactions: methods and protocols, Methods in molecular biology. 2018; 1734. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_11
10. Moeling K., Broecker F., Will C A wake-up call: we need phage therapy now // Viruses. – 2018. – № 10. – R. 688. doi:10.3390/v10120688
11. Morozova V. V., Vlassov V. V., Tikunova N. V. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans // Front Microbiol. – 2018. – 9. – R. 1696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696>
12. Parfenyuk R. L. Mikrobiologicheskie osnovy peroral'noj fagoterapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij / Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva., 2004. – 35 s.
13. Raya R. R., Hébert E. M. Isolation of phage via induction of lysogens. Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interaction / M. Clokie, A. Kropinski, eds. 2009; 501: 23–32.
14. Rohde C., Wittman J., Kutter E. Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria // Surgical infections. – 2018. – № 19 (8). – R. 1–8. doi.org/10.1089/sur.2018.184
15. Racional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnj i protivoepidemi-cheskoj praktike. Federal'nye klinicheskie rekomendacii / B. I. Aslanov, L. P. Zueva, L. A. Kaftyreva, A. G. Bojcov, V. G. Akimkin, A. A. Dolgij, E. B. Brusina, O. M. Drozdova. – M., 2014. – 54 s.
16. Saperkin N. V., Kovalishena O. V. , Kvashnina D. V. , Rauzendal E. , Skholten R. Effektivnost' ispol'zovaniya bakteriofagov dlya lecheniya i profilak-tiki infekcii: sistemati-cheskij obzor ZHurnal infektologii. – 2019. – Tom 11. – № 4. – S. 19–30.
17. Chanysheva O. V., Kovalishena T. V., Prisada R. F. Optimizaciya primeneniya bakteriofagov dlya bor'by s infekciyami po rezul'tatam regional'nogo mikrobiologicheskogo monitoringa / Medicinskij al'manah. – 2017. – № 4 (49). – S. 33–37.
18. UP Centr ekspertiz i ispytanij v zdavoohranenii 1998-2021gg. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Respubliki Belarus' № 1779 s. 18
19. Chernyavskij V. I. Bakterial'nye bioplenki i infekcii / Annals of Mechnikov Institute, N 1. – 2013. – 86 s. www.imi-amn.org.ua/journal.htm
20. Novosti IPATH: <https://health.ucsd.edu/news/topics/phage-therapy/Pages/Phage-News.aspx>* Can bacteria-slaying viruses defeat antibiotic-resistant infections? A new U. S. clinical center aims to find out (By Kelly Servick) // Science, Jun 21, 2018. doi:10.1126/science.aau 5414

Поступила 12.04.2021 г.