

<https://doi.org/10.17116/otorino20198401184>

Фаготерапия в оториноларингологии. История и современность

Засл. деят. науки РФ., д.м.н., проф. А.И. КРЮКОВ*, д.м.н., проф. А.В. ГУРОВ, к.б.н. Г.Н. ИЗОТОВА, м.н.с. Е.Г. ЛАПЕНКО

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения Москвы (дир. — засл. деятель науки РФ, проф. А.И. Крюков), Москва, Россия

Гнойно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей в структуре заболеваемости населения в столичном регионе стабильно занимают 2-е место и составляют 19%. В последнее время в практике все чаще встречаются случаи затяжного течения заболевания, хронизации воспалительного процесса, а также различного рода осложнений. Злоупотребление и неправильное назначение антибиотиков способствовали резкому росту антибиотикорезистентных бактериальных штаммов. Данная проблема названа одной из самых насущных проблем общественного здоровья в мире. В связи с этим актуальным вопросом является поиск альтернативных препаратов для борьбы с инфекционными заболеваниями. Препараты бактериофагов, имеющие 100-летнюю историю и прошедшие длинный путь развития, показали свою эффективность в качестве альтернативы антибиотикам и как дополнительная терапия в лечении некоторых бактериальных инфекций. Данный обзор включает в себя результаты различных исследований, доступных на английском языке, а также результаты отечественных отчетов, опубликованных в российской научной литературе.

Ключевые слова: бактериофаги в оториноларингологии, фаготерапия.

Bacteriophages therapy in otorhinolaryngology. History and contemporaneity

A.I. KRYUKOV*, A.V. GUROV, G.N. IZOTOVA, E.G. LAPENKO

L.I. Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Bacterial infections of the upper respiratory tract in the structure of the incidence of the population ranked second. Recently in practice there are more and more cases of a protracted course of the disease, chronic inflammation, as well as various kinds of complications. The abuse and misuse of antibiotics has contributed to the growth of antibiotic-resistant bacterial strains. This problem is named one of the most pressing for public health in the world. In this regard, the topical issue is the search for alternative drugs for treating infectious diseases. Bacteriophage preparations that have a 100-year history and have gone a long way in development have shown their effectiveness as an alternative to antibiotics, and as an additional therapy in the treatment of certain bacterial infections. This review includes data from various studies available in English, as well as the results of domestic reports published in Russian scientific literature.

Keywords: bacteriophage preparations.

Проблема лечения острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов (риносинусит, тонзиллит, аденоидит, эпиглоттит, острый наружный и средний отиты и др.) не теряет своей актуальности, что подтверждается высоким уровнем заболеваемости и обращаемости пациентов к врачам общей практики и оториноларингологам. В структуре причин всех обращений в поликлинику оториноларингологические заболевания занимают 5-е место. Гнойно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей в структуре заболеваемости населения в столичном регионе стабильно занимают 2-е место и составляют 19% [1]. В последнее время в практике все чаще отмечены случаи затяжного течения заболевания, хронизация воспалительного процесса, а также различного рода осложнения. Данные статистики показывают, что из года в год все большему числу больных требуется стационарное лечение, причем число больных, госпитализированных по поводу заболеваний околоносовых пазух, ежегодно увеличивается на 1,5–2% [2].

Именно поэтому до настоящего времени антибактериальные препараты остаются основными средствами терапии данных заболеваний.

В современной медицине антибиотики играют решающую роль в лечении как легких, так и тяжелых форм бактериальных инфекций.

Злоупотребление и неправильное назначение антибиотиков не только в медицине и ветеринарии, но также в сельском хозяйстве способствовали резкому росту антибиотикорезистентных бактериальных штаммов. Устойчивость к антибиотикам была названа одной из самых насущных проблем общественного здоровья в мире (Get smart: know when antibiotics work, 2014) [3]. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью стали глобальной угрозой, и фаготерапия может быть использована и в качестве альтернативы антибиотикам, и как сопутствующая терапия в лечении ряда бактериальных инфекций.

Представленный обзор включает данные различных исследований, опубликованных в российской и англоязычной научной литературе.

В 2017 г. мировое научное сообщество отмечало столетие с момента открытия бактериофагов. За этот век фаготерапия пережила несколько этапов. С самого начала бактериофаги использовали для лечения кишечных и кожных инфекций [4, 5]. В 30-х и 40-х годах XX века в СССР бакте-

риофаги применяли в хирургической практике для лечения гнойных ран и послеоперационных инфекционных осложнений [6—8]. После Второй мировой войны, в 1940-х годах, использование фагов в качестве метода лечения отошло в западных странах на второй план в связи с широким применением пенициллина.

В то время как в Западной Европе началась эпоха использования антибиотиков, терапия бактериофагами продолжала активно применяться для лечения и профилактики бактериальных инфекционных заболеваний в бывшем Советском Союзе и Восточной Европе. Фаги продолжали использоваться вместе с антибиотиками или вместо них.

В Российской Федерации, Республике Грузия и Польше в этот период было опубликовано большое количество исследований по фаготерапии [9—16]. Однако с появлением угрозы заражения бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ограниченными перспективами появления новых антибиотиков исследования в области фаготерапии получили новый виток развития и приобрели международный масштаб [17]. Кроме того, В. Чап и соавт. [18] было показано, что использование фаговых смесей исключает потенциальную возможность развития антибиотикоустойчивых бактерий.

Недавно были опубликованы результаты исследований по использованию бактериофагов для лечения различных гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе и ЛОР-органов [19—22]. Несмотря на многообещающие результаты фаговой терапии, до сих пор не опубликовано общепринятых рекомендаций или терапевтических схем применения фагов. Вероятно, это связано с разнообразием используемых фаговых препаратов, путей введения и терапевтических схем при различных локализациях бактериальных инфекций [17]. В этом обзоре мы фокусировались на результатах фаговой терапии, применяемой при лечении бактериальных инфекций ЛОР-органов.

Распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей заболеваний ЛОР-органов наряду с токсическими, иммуносупрессивными и аллергическими реакциями на введение антибиотиков является ведущей причиной снижения эффективности антибактериальной терапии. В последние годы появилось большое количество штаммов микроорганизмов, не чувствительных к широко используемым в практике антибиотикам [2].

Так, метициллинрезистентность отмечается у 30—40% *Staphylococcus aureus*. Отмечена тенденция к нарастанию резистентности к пенициллинам, макролидам, а также к аминопенициллинам и антибиотикам цефалоспоринового ряда первого и второго поколений [23, 24]. Таким образом, в оториноларингологии поиск и применение препаратов для борьбы с антибиотикорезистентными микроорганизмами являются актуальным направлением.

В России первый опыт применения фаготерапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов принадлежал двум группам советских врачей-исследователей: Н.А. Преображенскому, И.И. Гольдману, А.И. Липкину и Л.Л. Волосевич, Л.Д. Кривохатской, А.С. Чемеркину. Этими клиницистами была отработана методика монотерапии хронического гнойного среднего отита лекарственными препаратами стафилококкового и синегнойного бактериофагов [23, 25].

В 1992 г. в Российской Федерации был разработан и зарегистрирован препарат поливалентного клебсиеллезного бактериофага, эффективность которого доказана в клини-

ческих испытаниях. Этот препарат успешно использовали при таких заболеваниях, как озена, риносклерома, синусит и гнойный отит. Помимо положительного клинического эффекта, авторы отмечали отсутствие побочных реакций на применение препарата [26].

В 1991 г. В.М. Саканделидзе опубликовал результаты лечения 1360 пациентов с разными проявлениями инфекционных аллергозов (ринит, фарингит, дерматит и конъюнктивит), вызванных *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterococcaceae* и *P. aeruginosa*. Из этого количества 370 пациентов получали монотерапию препаратами бактериофагов, 414 пациентов принимали только антибиотики и 576 пациентов — комбинацию фагов и антибиотиков. Клиническое улучшение наблюдалось в 86, 48 и 83% случаев соответственно [27].

В 1996 г. В. Weber-Dabrowska и соавт. сообщили о своих результатах лечения хронического верхнечелюстного синусита. У большинства пациентов возбудителем был *S. aureus*. Фаги применяли перорально, а также при промывании пазух после пункций. Лечение продолжали в течение 4—12 нед. Из 32 пациентов общая ремиссия симптомов и элиминация возбудителя были отмечены у 24 (76,8%) и только у 2 пациентов не было отмечено улучшения. Никаких побочных реакций не наблюдалось [28]. В 2000 г. те же авторы опубликовали результаты фаготерапии у 1307 пациентов с гнойными инфекциями, вызванными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. У 83% пациентов, страдающих синуситом, после терапии фагами наблюдало полное выздоровление, в то время как только в 11% случаев положительный эффект не был отмечен [9].

В 2007 г. Н.М. Султанов в работе «Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита» пришел к следующим выводам: пиобактериофаг обладает широким спектром антибактериальной активности (от 88,2 до 100%); более активен, чем все изученные антибиотики, в отношении ряда штаммов *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa*; обладает равной активностью в отношении бактерий родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* в сравнении с цефотаксимом, рифампицином и ампициллином ($p > 0,05$). По данным Н.М. Султанова, использование пиобактериофага поливалентного очищенного в лечении хронического гнойного риносинусита позволяет в 94,3% случаев элиминировать возбудителя из очага воспаления, что превосходит степень элиминации бактерий как при традиционной антибиотикотерапии (76%), так и при комбинированной терапии антибиотиком и пиобактериофагом (79%). Применение пиобактериофага поливалентного очищенного в монотерапии хронического гнойного риносинусита, вызванного бактериями родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, стимулировало местный клеточный иммунитет слизистых оболочек полости носа, о чем свидетельствовали высокая фагоцитарная активность нейтрофилов и завершенность фагоцитоза [29].

Вследствие высокой безопасности и ареактогенности бактериофаги разрешены к применению в педиатрии без возрастных ограничений (в том числе и при лечении недоношенных детей) [30].

В 1995 г. опыт применения бактериофагов при патологии ЛОР-органов в педиатрической практике продемонстрировала О.В. Стратиева, предложившая способ лечения острых и рецидивирующих параназальных синуситов у детей посредством введения пиобактериофага поливалент-

ного очищенного в пазухи в течение 6 дней. Следует отметить, что О.В. Стратиева получила положительный клинический эффект у 66,7% больных без нарушения проходимости естественных соустьев [31].

Специалисты Башкирского государственного медицинского университета на фоне местного применения жидкого комбинированного бактериофага у 30 детей, больных гнойным риносинуситом, добились статистически достоверного улучшения мукоцилиарного клиренса. Это позволяет отнести бактериофаги не только к этиотропной, но и к патогенетической терапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов [32].

В последнее время появляется все больше как отечественных, так и зарубежных публикаций об эффективном лечении пациентов с патологией носа и околоносовых пазух препаратами бактериофагов. Так, в литературе описывается доказанная эффективность препаратов бактериофагов в лизисе биопленок антибиотикорезистентных штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, полученных от пациентов с хроническим риносинуситом [33–35]. В исследовании А. Drilling и соавт. изучали изоляты *S. aureus* от 66 пациентов с хроническим риносинуситом, в ходе работы определяя чувствительность полученного материала к бактериофагам. Изоляты высевали на питательные среды, выращивали, а затем в течение 48 ч обрабатывали фаговым коктейлем, специфичным для *S. aureus*. После этого культуру флуоресцентно окрашивали и просматривали с использованием конфокальной сканирующей лазерной микроскопии: в результате из 66 изолятов было лизировано 62. Обработка фаговым коктейлем значительно уменьшила массу полученных биопленок, а также предотвратила образование фагорезистентности бактерий [33].

S. Fong и A. Drilling исследовали активность фагового коктейля *ex vivo* против биопленок, образованных *P. aeruginosa*, от пациентов с хроническим риносинуситом. Изоляты включали в себя 44 штамма *P. aeruginosa*. После обработки выращенных биопленок специфическим фаговым коктейлем через 24 и 48 ч измеряли их биомассу: в результате она уменьшалась в среднем на 76% через 48 ч. Уменьшение биопленки сопровождалось увеличением количества фаговых титров для всех, кроме одного изученного штамма. Авторы пришли к выводу, что разовая доза фагов способна значительно уменьшить *in vitro* биопленки *P. aeruginosa*, полученных от пациентов с хроническим риносинуситом [35].

A. Drilling и соавт. в 2017 г. опубликовали результаты экспериментального исследования, в котором были доказаны безопасность и эффективность введения бактериофагов в лобные пазухи овец. Исследователи вводили смесь NOV012, содержащую 2 высокоспецифичных бактериофага к *S. aureus*, дважды в день в течение 20 дней. Было установлено, что применение NOV012 для лечения воспалительного процесса в параназальных синусах в течение 20 дней является безопасным, при этом в слизистой оболочке синуса не наблюдалось воспалительной инфильтрации или повреждения тканей [36].

Описанные данные указывают на то, что фаготерапия обладает большим потенциалом для лечения хронического бактериального риносинусита.

Использование бактериофагов в оториноларингологии не ограничивается лечением синуситов. Хорошие результаты были получены и при местном введении бактериофага в комплексной терапии хронического аденоидита [37].

В результате монотерапии специфическим бактериофагом больных с хроническим тонзиллитом отмечались клиническое улучшение и уменьшение высеваемости *S. aureus* со слизистой оболочки миндалин [38]. В исследовании принимали участие 65 пациентов с хроническим тонзиллитом. Лечение включало промывание лакун небных миндалин растворами фитопрепаратов. За этой процедурой следовал фонофорез с использованием комбинированного поливалентного бактериофага в течение 7–10 дней. Эффективность терапии достигла 89,2%. Сделан вывод, что лечение хронического тонзиллита с использованием бактериофагов и растворов фитопрепаратов в сочетании с ультразвуковой терапией без применения антибиотиков является эффективным методом.

Инстилляции бактериофага в гортань при хроническом ларингите, а в случае тяжелого обострения — и путем приема внутрь, по данным Т.Н. Зариповой и соавт., позволяет существенно сократить продолжительность лечения, добиться более длительной ремиссии болезни и снизить частоту обострений [39].

В 2009 г. A. Wright и соавт. в проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании I/II фазы показали достоверную клиническую эффективность фаготерапии при лечении пациентов с хроническим отитом, вызванным антибиотикорезистентными штаммами *P. aeruginosa*. При этом о побочных явлениях не сообщалось [20].

Интерес к фаготерапии в мире не угасает, и постоянно проводятся исследования, направленные на совершенствование препаратов бактериофагов. Результаты недавно проведенных исследований показали клиническую эффективность нескольких модификаций бактериофагов. Например, химическое ПЭГилирование (замещение аминокислоты в главном белке λ -фагового капсида (E)) увеличивает время циркуляции фагов [40, 41].

Другой важной задачей генной инженерии является разработка фагов с более широким диапазоном действия (например, фагов со способностью заражать многие, если не все, вирулентные штаммы патогенных видов микроорганизмов). В последнее время шаг к достижению этой цели был сделан за счет создания сконструированных вирулентных фаговых частиц против *E. coli* [42] и рекомбинации двух разных видоспецифичных фагов [43]. Благодаря этому фаг T2 получил более широкий диапазон действия, сохраняя при этом свою выраженную литическую активность [44]. Эти результаты показывают наличие перспектив в области модификации и улучшения антибактериальных свойств бактериофагов.

D. Nelson и соавт. представили результаты изучения активности муреиновой гидролазы (лизина), которая продуцируется стрептококковым бактериофагом C(1), в отношении стрептококков групп А, С и Е. В исследованиях на экспериментальных животных было показано, что лизин оказывает летальное действие на стрептококки группы А *in vitro* и *in vivo* без воздействия на другие микроорганизмы. В частности, 1000 единиц этого фермента было достаточно для эрадикации 10^7 стрептококков в течение 5 с. При введении лизина перорально в дозе 500 ЕД мышам с высокой степенью колонизации ротоглотки стрептококками эти микроорганизмы не обнаруживались уже через 2 ч после начала лечения лизином [45].

Все описанные до сих пор подходы включают фаги или их ферменты, которые непосредственно уничтожают бак-

териальные патогены путем лизиса клеток-хозяев. Однако лизис бактерий может повлечь за собой риск высвобождения токсичных веществ, например эндотоксина в случае грамотрицательных бактерий. Использование «лизис-дефицитных» фагов решает эту проблему. Фаги с дефицитом литической способности были недавно применены в отношении *S. aureus*. При этом ген эндотоксина, который отвечает за лизис бактериальной клетки для высвобождения фагового потомства, инактивируется. В результате успешное лечение инфекции, вызванной метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA) у мышей, было возможным на основе активности только холина, который разрушал цитоплазматическую мембрану с последующей гибелью клеток без их лизиса [46, 47].

Безопасность

Изучение фаготерапии интенсивно осуществлялось в течение последних нескольких десятилетий в странах Запада, а до этого — в странах Восточной Европы. Однако, несмотря на это, в настоящее время нет рекомендаций, которые были бы одобрены либо находились в стадии клинических испытаний III фазы в Европейском союзе или США. При этом несколько плацебо-контролируемых клинических испытаний продемонстрировали, что фаготерапия является безопасной. Например, в исследовании, проведенном на группе, состоящей из 15 взрослых, принимавших фаги *Escherichia coli* T4 с питьевой водой, было отмечено наличие умеренных побочных реакций только у 5 пациентов. При этом синтеза специфических антител против T4 бактериофага не наблюдалось. В недавнем исследовании, проведенном в Бангладеш, пероральное введение смеси фагов (фагового коктейля) из 9 различных фагов T4 против диарейных штаммов *E. coli* 15 здоровым взрослым не вызывало никаких побочных эффектов, даже при увеличении дозировки в 100 раз [48].

В 2018 г. А. Górski и соавт. в своей статье суммируют результаты работ по изучению фаговой терапии при аллергиях. Группой исследователей было доказано, что фаги оказывают противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo* и могут подавлять aberrantные иммунные реакции. У пациентов, получающих фаги, аллергические реакции встречались редко. Авторы утверждают, что фаготерапия может быть полезна в конкретных случаях аллергических расстройств [49].

В работе Н.А. Арефьевой и соавт. «Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом» показано значение местного (при введении препарата в пазухи) применения пиобактериофага поливалентного (НПО «Микроген», Россия), представляющего собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, *K. pneumoniae*, *P. aereginosa* и кишечной палочки, при лечении больных риносинуситом. В отличие от антибиотикотерапии, на фоне которой сохранялись признаки воспаления в виде активации нейтрофильного звена иммунной системы, увеличения внеклеточной пероксидазной активности и угнетения процесса фагоцитоза, применение пиобактериофага сопровождалось улучшением показателей завершенности фагоцитоза, что свидетельствовало о снижении интенсивности воспаления с восстановлением адекватного иммунного ответа слизистой оболочки носа, а так-

же о положительной динамике клинических проявлений заболевания [50].

Целью работы К. Pagava и соавт. было изучение распределения фагов, применяемых по медицинским показаниям *per os*, у детей и характера иммунного ответа. Под наблюдением находились 102 ребенка в возрасте до 15 лет с различными заболеваниями бактериальной этиологии (пневмония, сепсис, инфекция мочевыводящих путей, фарингит/синусит, кишечные инфекции). В комплексную терапию включали пиобактериофаг. Далее брали образцы крови, мочи и кала для изучения наличия в них фагов.

Из 7 образцов, изученных на предмет обнаружения фагов в крови пациентов, в 6 случаях был получен положительный результат. Из 55 пациентов, обследованных на предмет обнаружения фагов в моче, положительный результат был получен у 48, из 75 пациентов, обследованных на предмет обнаружения фагов в образцах стула, положительный результат отметили у 64.

Через 2 нед определяли наличие антител к фагам. В результате была выявлена значительная возрастная особенность: у новорожденных и младенцев антитела не были выявлены или их активность была низкой. Полученные результаты подтверждают обоснованность применения препаратов бактериофагов перорально. В то же время было установлено, что при пероральном приеме бактериофагов последние проникают во внутреннюю среду организма, что доказывает возможность использования фагов для лечения системных инфекций. Отсутствие или низкое содержание антител к фагам у новорожденных и младенцев предполагает высокую эффективность фаготерапии в этой возрастной группе [51].

Кроме того, несколько современных исследований эффективности фаготерапии было проведено как в условиях *in vitro*, так и на моделях лабораторных животных. Так, было показано, что комбинированная терапия фагами и антибиотиками привела к значительному сокращению числа бактериальных патогенов.

С помощью фагов, созданных методами генной инженерии, могут быть решены многие проблемы, которые существуют при терапии традиционными препаратами бактериофагов: в частности, была продемонстрирована эффективность использования этих препаратов для преодоления уже сформировавшихся механизмов резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Кроме того, разрабатываются фаговые ингибиторы синтеза пептидогликана, а также методы поиска новых антибактериальных агентов с использованием фаговой генной инженерии.

Анализируя все вышеизложенное, приходится констатировать, что одной из актуальных проблем современной медицины является формирование резистентности бактерий ко всем известным антибактериальным препаратам. Исходя из накопленного опыта клинического применения препаратов бактериофагов, можно смело утверждать, что данные препараты обладают большим потенциалом в современной противомикробной терапии и являются достойной альтернативой антибактериальным препаратам. Фаготерапия компенсирует неизбежные осложнения химиотерапии, например появление множественной лекарственной устойчивости. Проблема бактериальных инфекций в оториноларингологии не является исключением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крюков А.И., Туровский А.Б. Этиотропная терапия бактериального синусита. *Consilium Medicum*. 2005;7(1):7-10. [Krukov AI, Turovsky AB. Etiotropic therapy of bacterial sinusitis. *Consilium Medicum*. 2005;7(1):7-10. (In Russ.)].
2. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике. *Вестник оториноларингологии*. 2006;3:27-30. [Palchun VT, Luchihin LA. The expediency and effectiveness of antibiotic therapy in ENT practice. *Vestnik otorinolaryngologii*. 2006;3:27-30. (In Russ.)].
3. Centers for Disease Control and Prevention Get smart: know when antibiotics work. 2014. <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>
4. Summers WC. Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology. *Yale University Press*. 1991;85-90.
5. Bruynoghe R, Maisin J. Essais de la rapetutique au moyen du bacteriophage. *C R Soc Biol*. 1921;1120-1121.
6. Цулукидзе А.П. Фаговое лечение в хирургии. *Хирургия*. 1940;12:132-133. [Tsulukidze AP. Phage treatment in surgery. *Surgery («Khirurgia»)*. 1940;12:132-133. (In Russ.)].
7. Кокин Г.А. Применение бактериофагов в хирургии. *Советская медицина*. 1941;9:15-18. [Kokin GA. Use of bacteriophages in surgery. *Sov Med*. 1941;9:15-18. (In Russ.)].
8. Крестовникова В.А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей. *ЖМЭИ*. 1947;11:56-65. [Krestovnikova VA. Phage treatment and phage prophylactics and their approval in the works of the Soviet researchers. *J Microb Epidemiol Immunol*. 1947;11:56-65. (In Russ.)].
9. Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Górski A. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch Immunol Ther Exp*. 2000;48:547-551. https://doi.org/10.1007/978-94-015-9702-9_15
10. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrob agents chemother*. 2001;45:649-659. <https://doi.org/10.1006/rwgn.2001.0981>
11. Chanishvili NA. *Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research*. New York: Nova Science Publishers; 2009.
12. Górski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Lobočka M, Fortuna W. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10:766-774.
13. Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res*. 2012;83:73-121. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7>
14. Жуков-Вережников Н.Н., Перемитина Л.Д., Берило Э.А. и др. Изучение терапевтического эффекта препаратов бактериофага в комплексном лечении гнойных хирургических заболеваний. *Советская медицина*. 1978;12:64-66. [Jukov-Verejnikov NN, Peremitina LD, Berilo EA i dr. Study of therapeutic effect of bacteriophage preparations in complex treatment of purulent surgical diseases. *Sov med*. 1978;12:64-66. (In Russ.)].
15. Боговазова Г.Н., Ворошилова Н.М., Бондаренко В.М. Эффективность бактериофага *Klebsiella pneumoniae* при лечении экспериментальной инфекции *Klebsiella*. *Журнал микробиологии и эпидемиологии*. 1991;4:5-8. [Bogovazova GN, Voroshilova NM, Bondarenko VM. The efficacy of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in the therapy of experimental *Klebsiella* infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*. 1991;4:5-8. (In Russ.)].
16. Брюсов П.Г., Зубрицкий В.Ф., Исламов Р.Н., Низовой А.В., Фоминых Е.М. Фагопрофилактика и фаготерапия хирургических инфекций. *Военно-медицинский журнал*. 2011;4:34-39. [Brusov PG, Zubritsky VF, Islamov RN, Nizovoi AV, Fominyh EM. Phagoprofilaxis and phagotherapy of surgical infections. *Military medical journal*. 2011;4:34-39. (In Russ.)].
17. Morozova VV, Vlassov VV, Tikunova N. Applications of Bacteriophages in the Treatment of Localized Infections in Humans. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696>
18. Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol*. 2013;8:6:769-783. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.47>
19. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care*. 2009;18:240-243. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.6.42801>
20. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:349-357. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x>
21. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. *J Wound Care*. 2016;25:27-33. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.7.S27>
22. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, Pang KW, Rose T, Keersebilck E, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury—a case report. *Crit Care*. 2017;21:129. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1709-y>
23. Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Липкин А.И. Проблема консервативного лечения больных хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 1982;2:18-20. [Preobragensky NA, Goldman II, Lipkin AI. The problem of conservative treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 1982;2:18-20. (In Russ.)].
24. Кривоухатская Л.Д., Черемкин А.С. О возможности повышения бактериолитической активности синегнойного бактериофага при хроническом гнойном среднем отите. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1984;5:55-58. [Krivohatskaya LD, Cheremkin AS. About the possibility of increasing the bacteriolytic activity of pseudomuscular bacteriophage in chronic purulent otitis media. *J of ear, nose and throat diseases*. 1984;5:55-58. (In Russ.)].
25. Волосевич Л.Л., Кривоухатская Л.Д., Черемкин А.С. Эффективность применения лечебных бактериофагов у больных хроническим гнойным мезотимпанитом. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1985;3:55-59. [Volosevich LL, Krivohatskaya LD, Chemerkin AS. The effectiveness of the use of therapeutic bacteriophages in patients with chronic suppurative mesotympanitis. *J of ear, nose and throat diseases*. 1985;3:55-59. (In Russ.)].
26. Боговазова Г.Г., Ворошилова В.М., Бондаренко Н.Н. Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсиелл. *ЖМЭИ*. 1992;3:30-33. [Bogovazova GG, Voroshilova VM, Bondarenko NN. Immunobiological properties and therapeutic efficacy of *Klebsiella* bacteriophage. *J microbiol epidem immunobiol*. 1992;3:30-33. (In Russ.)].
27. Саканделидзе В.М. Комбинированное использование фагов и антибиотиков в при различных инфекционных аллергиях. *Врачебное дело*. 1991;3:60-63. [Sakandelidze VM. The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergies. *Vrach Delo*. 1991;3:60-63. (In Russ.)].
28. Weber-Dabrowska B, Kozminska J, Mulczyk M, Kaczkowski H. Wykorzystanie bakteriofagow w leczeniu przewleklego ropnego — zapalenia zatok szczekowych. *Post Med Klin Dosw*. 1996;5:3:291-293.
29. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: Дис. ... канд. биол. наук. М. 2007. [Sultanov NM. *Antibacterial*

- activity and clinical efficacy of a polyvalent purified pyobacteriophage preparation for the treatment of chronic purulent rhinosinusitis: Dis. ... kand. biol. nauk. 2007. (In Russ.).
30. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. Свежевыделенные штаммы возбудителей — важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. *Вакцинология*. 2006;3. [Anikina TA, Ryazanova SKh, Sergeeva EN. Freshly isolated pathogen strains are the most important component of the production of adapted therapeutic and preventive bacteriophages. *Vaccinology*. 2006;3. (In Russ.).]
 31. Стратиева О.В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей. Сборник трудов XV Съезда оториноларингологов России. 1995;2:32-35. [Stratieva OV. Use of polyvalent combined pyobacteriophage in acute and recurrent paranasal sinusitis in children. Col. of proceedings of the XV Congress of otolaryngologists of Russia. 1995;2:32-35. (In Russ.).]
 32. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*. 1997;2:55. [Yanborisova ER, Yanborisov TM. Effect of pyobacteriophage on mucociliary clearance when applied topically in children with acute sinusitis. *Russian rhinology*. 1997;2:55. (In Russ.).]
 33. Drilling A, Btech B, Morales S, Hons MSc, Jardeleza C. Bacteriophage Reduces Biofilm of *Staphylococcus Aureus Ex Vivo* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Amer J of Rhinology & Allergy*. 2014;28(1):3-11. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4001>
 34. Speck PG, Wormald P-J. Is phage therapy suitable for treating chronic sinusitis *Staphylococcus aureus* infection? *Future Microbiol*. 2018;13(6):605-608. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0264>
 35. Fong SA, Drilling A. 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>
 36. Drilling AJ, Ooi ML, Miljkovic D, Craig J, Speck P, Vreugde S, Clark J, Wormald P-J. Long-Term Safety of Topical Bacteriophage Application to the Frontal Sinus Region. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;24:7-49. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00049>
 37. Murphy T, Lewin A, Parker-Athill C, Storch E. Tonsillectomies and Adenoidectomies Do Not Prevent the Onset of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Group A *Streptococcus*. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):834-838. <https://doi.org/doi:10.1097/INF.0b013e31829062e2>
 38. Худогова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г. и др. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2011;6:55:175-180. [Hudogova ZP, Evstropov AN, Vasilyeva NG i dr. The effectiveness of the use of staphylococcal bacteriophage in the topical therapy of chronic tonsillitis. *Russian otorhinolaryngology*. 2011;6:55:175-180. (In Russ.).]
 39. Зарипова Т.Н., Мухина В.И., Чуйков К.Н. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита — лиц голосоречевых профессий. *Оториноларингология*. 2013;14:1008-1014. [Zaripova TN, Mukhina VI, Chuykov KN. The rationale for the use of bacteriophage in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic laryngitis — persons with golovoroteyve professions. *Otolaryngology*. 2013;14:1008-1014. (In Russ.).]
 40. Kim KP, Cha JD, Jang EH. PEGylation of bacteriophages increases blood circulation time and reduces T-helper type 1 immune response. *Microb Biotechnol*. 2008;1:247-257. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00028.x>
 41. Vitiello CL, Merrill CR, Adhya S. An amino acid substitution in a capsid protein enhances phage survival in mouse circulatory system more than a 1000-fold. *Virus Res*. 2005;114:101-103. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.05.014>
 42. Yoichi M, Abe M, Miyanaga K, et al. Alteration of tail fiber protein gp38 enables T2 phage to infect *Escherichia coli* O157:H7. *J Biotechnol*. 2005;115(1):101-107. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.08.003>
 43. Pouillot F, Blois H, Iris F. Genetically engineered virulent phage banks in the detection and control of emergent pathogenic bacteria. *Bio Secur Bioterror*. 2010;8:155-169. <https://doi.org/10.1089/bsp.2009.0057>
 44. Mahichi F, Synnott AJ, Yamamichi K, et al. Site-specific recombination of T2 phage using IP008 long tail fiber genes provides a targeted method for expanding host range while retaining lytic activity. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;295:211-217. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01588.x>
 45. Nelson D, Loomis L, Fischetti VA. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;27:98:7:4107-4112. <https://doi.org/10.1073/pnas.061038398>
 46. Paul VD, Sundarajan S, Rajagopalan SS, et al. Lysis-deficient phages as novel therapeutic agents for controlling bacterial infection. *BMC Microbiol*. 2011;11:195. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-195>
 47. Catalao MJ, Moniz-Pereira J. Diversity in bacterial lysis systems: bacteriophages show the way. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;4:554-571. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12006>
 48. Bruttin A, Brussow H. Human Volunteers Receiving *Escherichia coli* Phage T4 Orally: a Safety Test of Phage Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:7:2874-2878. <https://doi.org/10.1128/aac.49.7.2874-2878.2005>
 49. Górski A, Jończyk-Matysiak E, Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Borysowski J. Phage therapy in allergic disorders? *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243:6:534-537. <https://doi.org/10.1177/1535370218755658>
 50. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования*. 2007;4:7-10. [Arefieva NA, Aznabayeva LF, Voroshilova NN, Sultanov NM. Comparative study of the effects of treatment methods on the local immunity condition of the nasal mucous membranes in patients with chronic purulent rhinosinusitis. *Basic research*. 2007;4:7-10. (In Russ.).]
 51. Pagava KI, Gachechiladze KK, Korinteli IA, Dzuliashvili MG, Alavidze ZI, Hoyle N, Metskhvarishvili GD. What happens when the child gets bacteriophage per os. *Georgian Med News*. 2011;196-197:101-105.

Поступила 08.11.18