

Перспективы фаготерапии при болезнях органов пищеварения у детей

А.И.Хавкин¹, А.В.Алешкин², М.В.Зейгарник³

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

³Клиника «Топ Ихиллов», Тель-Авив, Израиль

В обзоре представлен опыт и современные примеры использования бактериофагов отечественными и зарубежными специалистами в лечении и профилактике инфекционных заболеваний бактериального генеза. Отмечено, что возрождение интереса клиницистов к бактериофагам связано, прежде всего, с широким распространением антибиотикорезистентных штаммов бактерий в медицинской практике при острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Принимая во внимание столетний опыт применения бактериофагов при инфекционных заболеваниях (в том числе у новорожденных и детей раннего возраста), а также способность вирулентных фагов лизировать бактерии, не поддающиеся элиминации современными антибактериальными средствами, представляется целесообразным использовать обобщенные результаты многочисленных клинических исследований для повышения качества оказания медицинской помощи детям с острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: бактериофаги, фаготерапия, фагопрофилактика, острые кишечные инфекции, болезни органов пищеварения

Для цитирования: Хавкин А.И., Алешкин А.В., Зейгарник М.В. Перспективы фаготерапии при болезнях органов пищеварения у детей. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(4): 82–90. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-82-90

Potential of phage therapy in digestive diseases in children

A.I.Khavkin¹, A.V.Aleshkin², M.V.Zeigarnik³

¹Academician Yu.E.Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics at the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

²G.N.Gabrichesky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, Russian Federation;

³Medical clinic «Top Ichilov», Tel-Aviv, Israel

The review presents an experience and modern examples of using bacteriophages by Russian and world specialists for treatment and prevention of infectious pathology of bacterial genesis. As is noted, the revival of clinicians' interest to bacteriophages is related, first of all, to the wide spread of antibiotic resistant strains of bacteria in medical practice in acute and chronic diseases of the gastrointestinal tract in children. Taking into account a hundred-year experience of using bacteriophages in infectious diseases (including in newborns and infants), and also the ability of virulent phages to lyse bacteria that resist elimination by modern antibacterial preparations, it seems expedient to use generalised results of numerous clinical studies in order to enhance the quality of medical aid to children with acute and chronic diseases of the gastrointestinal tract.

Key words: bacteriophages, phage therapy, phage prophylaxis, acute intestinal infections, digestive disorders

For citation: Khavkin A.I., Aleshkin A.V., Zeigarnik M.V. Potential of phage therapy in digestive diseases in children. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2018; 13(4): 82–90. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-82-90

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон: (499) 487-4681

E-mail: gastropedklin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Статья поступила 02.07.2018 г., принята к печати 20.09.2018 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of gastroenterology, Academician Yu.E.Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics at the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

Phone: (499) 487-4681

E-mail: gastropedklin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

The article was received 02.07.2018, accepted for publication 20.09.2018

Современный этап клинической практики характеризует отчетливая тенденция к изменению спектра патогенной и условно-патогенной микрофлоры – причины острых и хронических заболеваний, а также к увеличению числа штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии. Эту ситуацию усугубляют и ятрогенные факторы – ошибки при назначении антибактериальных препаратов (неправильный выбор, неверный путь введения и выбор дозы), преждевременное прекращение или нарушение схемы приема антибиотика [1]. Доступность и, нередко, необоснованное назначение антибактериальных препаратов приводят к формированию антибиотико-устойчивых штаммов микроорганизмов, что увеличивает вероятность хронизации воспалительного процесса и развития грозных осложнений.

L. Yu et al. (2018) проанализировали антибиотикорезистентность *Esherichia coli* в 684-х образцах стула у детей в возрасте до 5 лет, страдавших острой кишечной инфекцией (ОКИ) [2]. В 7,9% случаев были обнаружены различные штаммы *E. coli*, половина из которых относилась к энтеропатогенной группе (EPEC – enteropatogenic *E. coli*); 77,8% последних были атипичными. Именно атипичные штаммы кишечной палочки рассматривают как наиболее частые возбудители бактериальной диареи у детей раннего возраста. Выявлено также, что 66,7% всех штаммов EPEC, включая атипичные, отличала множественная лекарственная устойчивость [2].

При изучении 205 образцов стула у детей младше 5 лет, перенесших внебольничную ОКИ, M.J.Urbe-Beltran et al. (2017) установили, что возбудитель был нечувствителен хотя бы к одному из антибактериальных препаратов в 96% случаев. Чаще всего выявляли резистентность инфекционного агента к карбенициллину – в 93,2% случаев, цефуросиму, ампициллину и ко-тримоксазолу (сульфаметоксазол + триметоприм) – соответственно в 53,7, 40 и 35,1% случаев. Полирезистентными были 44,9% штаммов [3].

Возможной альтернативой антибиотикам в настоящее время считают (и используют в терапевтических целях) вирулентные бактериофаги, обладающие широким спектром антимикробной активности и подавляющие как чувствительные к антибиотикам, так и устойчивые штаммы бактерий.

Свойства бактериофагов и предпосылки к их использованию в клинической практике

Бактериофаги (или фаги) – это вирусы, способные избирательно инфицировать бактериальные клетки, принадлежащие к одному штамму или к антигенно-гомологичным штаммам одного вида или рода. Бактериофаги – старейшие (их возраст оценивают ≈ в 3 миллиарда лет) и наиболее распространенные (общее их количество равно ≈ 10^{30} – 10^{32}) из всех известных на Земле микроорганизмов.

Вирулентные, или «литические», бактериофаги после репликации внутри клетки-«хозяина» вызывают лизис последней; большинство из них относятся к отряду *Caudovirales* (фаги, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту – ДНК).

Умеренные фаги интегрируются в геном бактериальной клетки с последующим переходом ее в лизогенное состояние [4].

Бактериофаги активно участвуют в круговороте химических веществ и энергии, оказывают заметное влияние на

эволюцию микробов и бактерий [1]. Они выполняют важную роль в контроле численности микробных популяций, в автолизе стареющих клеток, в переносе бактериальных генов, выступая в качестве векторных «систем» [5].

Бактериофаги считают одним из основных подвижных генетических элементов: посредством трансдукции они приносят в бактериальный геном новые гены. Показано, что за 1 с могут быть инфицированы 1024 бактерий [6]. Это означает, что постоянный перенос генетического материала распределяется между бактериями, обитающими в сходных условиях.

Основной молекулярно-генетической характеристикой вирулентных бактериофагов, обеспечивающей их строго литический жизненный цикл, является отсутствие у них в геноме генов, кодирующих интегразы. Интегразы – ферменты из класса рекомбиназ, позволяющие умеренным фагам встраиваться в геном бактерии-«хозяина» и пребывать в лизогенном жизненном цикле в виде профага. При переходе умеренного бактериофага из лизогенного цикла в литический происходит индукция профага, в ходе которой в геном умеренного бактериофага может встраиваться генетический материал от бактерии, в том числе гены, кодирующие факторы антибиотикорезистентности и патогенности. Таким образом, умеренные бактериофаги могут осуществлять горизонтальный перенос нежелательных бактериальных генов. Вирулентные бактериофаги лишены этого недостатка за счет отсутствия уже упомянутых ранее интеграз.

В нормальных условиях бактериофаги присутствуют в слизистой оболочке кишечника, препятствуя проникновению в нее бактерий, но при определенных условиях эта защита может быть утрачена [7]. Например, у детей при болезни Крона [Crohn V.B.] выявлено снижение разнообразия фагов из отряда *Caudovirales*, составляющих основу нормальной «фагофлоры» кишечника человека. Этот факт позволяет предположить возможное участие фагов этого порядка в патогенезе заболевания [8].

Вместе с тем J.M.Norman et al. (2015) считают, что в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) воздействие бактериофагов на кишечную микрофлору может иметь более сложный механизм: возможно, изменения микробиома первичны по отношению к возникновению ВЗК, являясь в то же время прямым результатом агрессии бактериофагов [9].

Высокий уровень специализации, долгосрочное существование, способность к быстрой репродукции в соответствующем «хозяине» способствует сохранению фагов в динамичном балансе среди широкого разнообразия видов бактерий в любой природной экосистеме. Когда подходящий «хозяин» отсутствует, многие фаги могут сохранять способность к инфицированию на протяжении десятилетий, если не будут уничтожены условиями внешней среды [10].

В своем обзоре L.L.Furfaro et al. (2018) суммировали преимущества и недостатки применения антибактериальных препаратов и бактериофагов в лечении ОКИ и других бактериальных инфекций у детей [11].

Важной особенностью фагов является то, что их присутствие в организме лимитирует лишь наличие и количество бактерий-«хозяев», в то время как концентрация антибио-

тиков зависит от введенной дозы, уровня абсорбции механизмов метаболизма и выведения.

Токсичность фагов ничтожна, она может быть обусловлена лишь входящими в их состав нуклеиновыми и аминокислотами, а также недостаточной степенью очистки препарата от компонентов сред; побочные эффекты антибиотиков разнообразны.

Строго штаммоспецифичные фаги воздействуют лишь на чувствительные бактерии, не нарушая «микробного» пейзажа в целом. Антибиотики, обладающие менее избирательным воздействием на бактерии, нередко клинически значимо меняют состав микрофлоры макроорганизма. Существующая резистентность к фагам благодаря природным механизмам адаптации последних к изменениям чувствительности «хозяев» не имеет выраженного клинического значения. На нивелирование этого эффекта направлено также создание поливалентных препаратов на основе фагов [12]. Проблема антибиотикорезистентности бактерий не требует дополнительных иллюстраций.

И, наконец, производство новых препаратов на основе фагов – не столь затратный и длительный процесс, как разработка новых антибиотиков [11, 13, 14].

Эффективность применения бактериофагов в лечении ОКИ

В современных отечественных и зарубежных литературных источниках подробно освещены клинические исследования 1960–1990 гг., посвященные профилактике и лечению ОКИ препаратами на основе бактериофагов [15].

В первую очередь следует упомянуть крупнейшее клиническое исследование, проведенное Г.Г.Бабаловой и соавт. (1968), в котором приняли участие более 30 000 детей в возрасте от 6 мес до 7 лет [16]. Дети, проживавшие на одной стороне улицы г. Тбилиси ($\approx 17\ 000$) профилактически получали сухой дизентерийный (шигеллезный) бактериофаг в таблетках один раз в неделю в течение 109 дней. Дети, проживавшие на другой стороне улицы (контрольная группа), получали плацебо. В результате в основной группе случаев клинически подтвержденной дизентерии было зарегистрировано в 3,8 раз меньше (1,8 и 6,7 больных на 1000 детей соответственно), а микробиологически подтвержденной – в 2,6 раз (0,7 и 1,8 соответственно).

Воздействие бактериофагов снизило также выявление диареи другой этиологии (15 и 45 случаев на 1000 детей в возрасте от 6 до 12 мес соответственно). Последний факт позволил предположить, что шигеллезный бактериофаг защищает и от ряда серотипов *E. coli*. Наиболее выраженный профилактический эффект был зафиксирован у детей в возрасте до 3-х лет.

К тому же периоду относятся и две несколько менее масштабные (≈ 5500 и 6500 респондентов) работы, подтвердившие эффективность у детей многократной регулярной фагопрофилактики. В первом из них дети в возрасте от 1 до 3 лет получали комбинированный (дизентерийный и колипротейный) бактериофаг; микробиологически подтвержденные дизентерия и колиэнтериты у них были зафиксированы в 3,3 раза реже, чем в группе контроля [17]. Во втором клиническом испытании был увеличен возрастной интер-

вал до 7 лет. Дети, регулярно принимавшие 1–2 таблетки поливалентного дизентерийного бактериофага с кислотоустойчивым покрытием, болели дизентерией в 2,1–2,5 раза реже [18].

В работе А.М.Литвиновой и соавт. (1978) приведены результаты профилактического перорального применения бактериофагов у 500 недоношенных детей с неонатальным сепсисом. С целью купирования ятрогенного дисбактериоза кишечника (массивная антибиотикотерапия) пациенты получали колипротейный бактериофаг в дозе 2 мл/кг, 2 раза в день, в течение 3 дней; через 3 дня курс повторяли. На фоне приема бактериофага у всех детей отмечена положительная динамика: нормализация перистальтики кишечника, эрадикация *E. coli* и *Proteus*, а также увеличение массы тела [19].

Экспериментальное исследование по специфической профилактике ОКИ, проведенное О.М.Дроздовой и соавт. (1988) на базе двух изолированных отделений детской инфекционной больницы не только подтвердило возможность применения бактериофагов во внешней среде стационаров, но и их высокую эффективность по предупреждению реализации контактно-бытового пути передачи ОКИ. Оба отделения были предварительно контаминированы непатогенным штаммом *E. coli* M17 (5×10^6 КОЕ/мл). Поверхности в палатах и процедурных кабинетах одного из отделений в течение 6 дней обрабатывали аэрозолем специфически активного бактериофага FM17 (2×10^5 БОЕ/мл). Десять из 13-ти детей контрольной группы в течение короткого времени были инфицированы *E. coli* M17; ни один из 15 детей опытной группы инфицирован не был [20].

В 1990 г. были опубликованы данные, подтверждающие эффективность комбинированной фаго- и антибиотикотерапии при сальмонеллезе и дизентерии у 112 детей, 45 из которых в возрасте до 12 мес и 67 – старше 12 мес. Сочетание фагов и антибиотиков было особенно действенным в тех случаях, когда одни антибиотики оказывались неэффективными: полного выздоровления удалось добиться при сальмонеллезе в 85,4% случаев, при дизентерии – в 90,9% [21].

Тогда же была протестирована чувствительность к бактериофагам патогенных микроорганизмов, выделенных у 127 детей в возрасте от 0 до 3 лет, страдавших дисбактериозом. В исследовании применяли лекарственные препараты (НПО «Микроген», г. Нижний Новгород, г. Пермь, г. Уфа, Россия), содержащие фаги против родов *Shigella*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Proteus*, и против *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Был сделан вывод, что фаготерапия представляется перспективным методом элиминации патогенной микрофлоры при дисбактериозе кишечника у детей [22].

Из современных клинических исследований российских ученых следует отметить крупномасштабное регистрационное (2010) испытание «коктейля» бактериофагов, специфичных к *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* и *E. agglomerans* [23]. В испытание было включено 220 детей с ОКИ, 110 из которых получали препарат бактериофага «Энтеробактер» (НПО «Микроген», Россия). Пациенты контрольной группы принимали про- и эубиотики или антибиотики (аминогликозиды). Установлено: назначение «Энтеробактера» было эф-

фективным в $93,2 \pm 0,1\%$ клинических случаев; достоверно ($p < 0,01$) более эффективно, чем применение про- и эубиотиков ($65 \pm 11\%$), и сопоставимо с применением про- и эубиотиков в сочетании с аминогликозидами ($90 \pm 2\%$). Бактериофаготерапия позволила также сократить сроки бактериовыделения в среднем на 15,3 сут ($p < 0,01$) и повысить на 28,2% клиническую эффективность ($p < 0,05$) [23].

Вторым значимым современным исследованием, связанным с использованием бактериофагов в качестве нового класса пробиотиков – фагобиотиков, можно считать совместную разработку сотрудниками Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского и Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии специализированного продукта диетического профилактического питания. Этот «коктейль» бактериофагов был разрешен к использованию как средство фагопрофилактики у декретированных контингентов работников предприятий различных отраслей для снижения риска развития спорадических случаев и вспышек инфекций, передаваемых пищевым путем (Food-borne infections – FBI), вызванных *E. coli*, *Salmonella enterica* (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. infantis*), *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* [24, 25]. Одной из основных характеристик этого продукта является способность поддерживать широкий спектр литической активности в отношении бактериальных штаммов, циркулирующих как на территории страны-разработчика «коктейля», так и персистирующих за ее пределами. В сотрудничестве с референс-лабораторией Европейского Союза по *E. coli* (Национальный институт здоровья, Италия) A.V.Aleshkin et al. (2014) исследовали спектр литической активности российской разработки на *E. coli*, продуцирующих шига-токсин (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, или STEC-штаммы), изолированных вне пределов РФ. Специализированный продукт диетического профилактического питания на основе бактериофагов лизировал 50 STEC-штаммов из 51-го, то есть продемонстрирована эффективность «коктейля» бактериофагов против FBI, циркулирующих в Западной Европе.

Несмотря на скептическое отношение к фаготерапии европейских ученых, нам удалось обнаружить результаты клинического использования бактериофагов в Польше. Так, по данным M.Lityński (1950) и H.Szczepańska (1951) широкое применение бактериофагов при профилактике и лечении ОКИ у детей подтвердило их безопасность и высокую терапевтическую эффективность. Профилактическое пероральное применение бактериофагов в течение первых нескольких часов жизни и на второй день после родов привело к существенному снижению потерь в весе новорожденных (на этапе пребывания в роддоме) и снижению числа бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта в течение первого года жизни [26, 27].

Нельзя не отметить новаторскую работу S.Slopek et al. (1987), внесшую неоценимый вклад в развитие фаготерапии. Польские врачи, работавшие совместно с Институтом иммунологии и экспериментальной терапии им. Гиршфельда (Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, г. Вроцлав) на основе 550 историй болезни оценивали эффективность фаготерапии при бактериальных инфекциях

(ОКИ и некоторые респираторные заболевания, вызванные бактериями родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*). Штаммы бактериофагов подбирали индивидуально для каждого пациента на основании чувствительности бактерий, высеянных из очага инфекции. Фаготерапия была эффективна у более 80% пациентов, большинство из которых до включения в исследование безуспешно лечили антибиотиками. Бактериофаги вводили перорально и местно (ингаляции). Несмотря на то, что продолжительность фаготерапии обычно составляла несколько недель, авторы утверждали: «Бактериофаги безопасны, побочные эффекты довольно редки и не представляют опасности для пациента...» [28].

Проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование безопасности и эффективности бактериофагов было проведено S.Sarker et al. (2016). На базе Международного центра по исследованию диарейных заболеваний больницы г. Дакка (Dhaka Hospital of the International Centre for Diarrheal Disease Research, Бангладеш) в 2009–2011 гг. проходили обследование и лечение 120 детей в возрасте от 6-ти мес до 2-х лет с диареей, вызванной *E. coli* (микробиологически подтвержденной). В течение 4 дней пациенты 2-х основных групп перорально получали: 39 детей – бактериофаг T4 (*Escherichia virus T4*), 40 детей – бактериофаг колипротейный (НПО «Микроген», Россия); 41 ребенок из группы контроля получали плацебо. Хотя в кале пациентов из основных групп титр колифагов (величина наибольшего разведения исследуемой жидкости, при котором бактериофаг проявляет свое литическое действие) был выше, чем в контрольной, существенного улучшения по количественным параметрам, характеризующим диарейный синдром, авторы не обнаружили. В материалах исследования не была отражена предварительная оценка чувствительности возбудителя к использованным в эксперименте бактериофагам. Сами ученые интерпретировали свои результаты следующим образом: недостаточный исходный титр бактериофагов в препаратах и узкий спектр их литической активности в сочетании с низким титром штамма-возбудителя делают необходимым применение более высоких доз бактериофаговых препаратов для эффективной элиминации энтеротоксигенной *E. coli* [29].

Недавно возникшее, но наиболее востребованное в настоящее время направление применения бактериофагов – лечение и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Эти инфекции неразрывно связаны с особенностями лечебно-диагностического процесса; в каждом отделении лечебно-профилактического учреждения формируются уникальные характеристики эпидемического процесса ИСМП (этиология заболеваний, преобладающие нозологические формы, вовлекаемые группы пациентов и др.), нуждающиеся в локальном изучении. Наиболее часто среди возбудителей ИСМП обнаруживают микроорганизмы, способные формировать резистентность к основным классам антимикробных препаратов. Эту группу микроорганизмов, приводящих к высокой частоте неблагоприятных исходов, Американское общество по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA)

обозначило как ESCAPE-патогены (англ.: escape – ускользнуть, избегать, спастись) [29, 30].

Наиболее частой причиной ИСМП в России, по данным НИИ антимикробной химиотерапии, являются грамотрицательные патогены: *P. aeruginosa* (35%), *Acinetobacter baumannii* (15%) и представители семейства *Enterobacteriaceae* (45%), в том числе *Klebsiella pneumoniae* (14%) и *E. coli* (13%) [31].

В исследовании, проведенном В.Г.Акимкиным и В.И.Покровским (2002) на базе Военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко, была доказана высокая эффективность применения специфического бактериофага в профилактике нозокомиального сальмонеллеза. Всем пациентам госпиталя назначали жидкий или таблетированный бактериофаг по схеме: первые 5 дней по 40–50 мл жидкого или 2 таблетки сухого бактериофага 2–3 раза в день. В дальнейшем препарат применяли в указанных дозах 1 раз в день в течение всего пребывания пациента в стационаре. Весь медицинский персонал (2500 сотрудников) получали сухой бактериофаг по 2–4 таблетки 3 раза в день в течение 5–7 дней, затем – 2 таблетки 3 раза в неделю в течение всего времени существования эпидемического очага.

Динамическое наблюдение в течение последующих 12 мес показало отсутствие бактериовыделения и/или заболевания манифестными формами сальмонеллеза как среди пациентов, так и среди медицинского персонала госпиталя [32].

Безопасность препаратов бактериофагов

S.A.Sarker et al. (2017, Бангладеш) в исследовании безопасности препаратов на основе фагов включили 40 детей в возрасте от 9 мес до 10 лет, из которых 30 получали «коктейль» из фаговых изолятов T4, эффективных против *E.coli* (из NPC – Nestle Phage Collection – 1000, 1002, 1003, 1006, 1007, 1008, 1009, 1024, 1031), а еще 10 детей получали колипротейный бактериофаг («Микроген», Россия). Результаты показали, что ни в состоянии здоровья, ни в общем и биохимическом анализе крови у детей, получавших бактериофаги изменений не выявлено, то есть специфические побочные эффекты не обнаружены. Также на этой выборке было изучено влияние препаратов фагов на кишечную микрофлору у здоровых детей. Образцы, полученные до начала приема препаратов и плацебо и через неделю после него, продемонстрировали одинаковую степень variability состава микробиоты у всех детей, сопоставимую с таковой у детей аналогичного возраста в других регионах мира [33]. Эти данные хорошо коррелируют с результатами тех же авторов, полученными при исследованиях на взрослых здоровых добровольцах и данными, представленными в других работах [34–35].

Была выдвинута гипотеза, что у пациентов с диареей, обусловленной патогенными штаммами *E.coli* (энтеротоксигенные и энтеропатогенные формы), присутствующими в кишечнике в больших количествах, одномоментный лизис большого числа микробов может приводить к массивному поступлению эндо- и экзотоксинов в кровь за счет повышенной проницаемости слизистой оболочки кишки, поврежденной бактериальным воспалением [40]. Подобный процесс наблюдают при антибиотикотерапии; он проявляется симп-

томами шока и носит название Яриша–Герсгеймера [A.Jarisch; K.Herxheimer] реакция [41]. S.Sarker с соавт. указывают, что при проведении 2-й фазы клинических исследований у 120 детей с диареей, получавших фаготерапию или плацебо, не было зафиксировано ни одного случая токсической реакции [42].

Учитывая одинаковую направленность действия антибактериальных препаратов и фагов, важно сравнить их потенциальные побочные эффекты. Как уже было указано выше, для препаратов на основе фагов характерен низкий уровень токсичности вследствие как их химического состава, так и высокого уровня очистки от балластных веществ при их производстве. В то же время уровень токсичности, а также количество и характеристики побочных эффектов антибиотиков широко варьируют в зависимости от группы препарата [11].

В заключение необходимо отметить, что хотя исторический опыт применения бактериофагов при инфекционных заболеваниях бактериального генеза насчитывает около 100 лет, необходимо учитывать, что основная масса клинических испытаний была проведена задолго до разработки надежных экспериментальных моделей и внедрения в медицинскую практику высоких стандартов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для вновь регистрируемых лекарственных средств.

Принимая во внимание все изложенное, известный американский исследователь бактериофагов S.T.Abedon считает, что нельзя игнорировать существовавший ранее обширный клинический опыт использования бактериофагов в качестве антибактериальных препаратов, даже несмотря на отсутствие формального одобрения на сегодняшний день их использования в медицинской практике западных стран [43].

Развитие новых представлений в конце XX – начале XXI вв. как о молекулярной биологии, так и об экологических взаимоотношениях бактериофагов и их «хозяев», а также все более широкое распространение в биосфере лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов привели к возрождению исследовательского интереса к вирусам бактерий. Рост числа персистирующих антибиотикорезистентных патогенных и условно-патогенных штаммов бактерий, особенно среди возбудителей ИСМП, утяжеляет клиническое течение заболеваний и существенно ухудшает показатели инфекционной заболеваемости во многих странах мира.

Поиск новых и возрождение уже известных ранее форм и методов лечения заболеваний, вызываемых условно-патогенной и патогенной микрофлорой, одним из которых является фаготерапия, позволит повысить качество оказания медицинской помощи большому числу пациентов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. Чучалина АГ, Белоусова ЮБ, Яснецова ВВ. Выпуск VII. М., 2006, с. 659-667.
2. Zhou Y, Zhu X, Hou H, Lu Y, Yu J, Mao L, Mao L, Sun Z. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study. *BMC Infect Dis*. 2018 Feb 1;18(1):63. DOI: 10.1186/s12879-017-2936-1
3. Uribe-Beltrán MJ, Ahumada-Santos YP, Díaz-Camacho SP, Eslava-Campos CA, Reyes-Valenzuela JE, Báez-Flores ME, et al. High prevalence of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates from children with and without diarrhoea and their susceptibility to the antibacterial activity of extracts/fractions of fruits native to Mexico. *J Med Microbiol*. 2017 Jul;66(7):972-980. DOI: 10.1099/jmm.0.000548
4. Алёшкин АВ, Зейгарник МВ. Возможности применения бактериофагов в качестве пробиотических средств деконтаминации в области питания. *Вопросы диетологии*. 2012;2(4):24-34.
5. Шестаков СВ. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий. *Экологическая генетика*. 2007;5(2):12-24.
6. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C, Medini D, Ward NL, et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial «pan-genome». *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 27;102(39):13950-5. DOI: 10.1073/pnas.0506758102
7. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 13;113(37):10400-5. DOI: 10.1073/pnas.1601060113
8. Wagner J, Maksimovic J, Farries G, Sim WH, Bishop RF, Cameron DJ, et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1598-608. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318292477c
9. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015 Jan 29;160(3):447-60. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002
10. Guttman B, Raya R, Kutter E. Basic Phage Biology, in *Bacteriophages: Biology and Applications*, (Kutter E. and Sulakvelidze A., ed.), CRP Press, 2005 FL. – P. 29-66.
11. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Applications for Bacteriophage Therapy during Pregnancy and the Perinatal Period. *Front Microbiol*. 2018 Jan 11;8:2660. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02660
12. Yu L, Wang S, Guo Z, Liu H, Sun D, Yan G, et al. A guard-killer phage cocktail effectively lyses the host and inhibits the development of phage-resistant strains of *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Jan;102(2):971-983. DOI: 10.1007/s00253-017-8591-z
13. Harper DR. Criteria for Selecting Suitable Infectious Diseases for Phage Therapy. *Viruses*. 2018;10(4):177. DOI: 10.3390/v10040177
14. Huber I, Potapova K, Kuhn A, Schmidt H, Hinrichs J, Rohde C, Beyer W. 1st German Phage Symposium—Conference Report. *Viruses*. 2018 Mar 29;10(4). pii: E158. DOI: 10.3390/v10040158
15. Aleshkin AV, Volozhantsev NV, Svetoch EA, Afanas'ev SS. Bacteriophages as Probiotics and Decontaminating Agents for Food Products. In book: *Bacteriophages: Biology, Applications and Role in Health and Disease*, Eds. Denton C. and Crosby R.J. N.Y.: NOVA Biomedical Publications, 2013. P. 93-110.
16. Бабалова ГГ, Кацитадзе КТ, Сакварелидзе ЛА, и др. О профилактическом значении дизентерийного сухого бактериофага. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1968;2:143-5.
17. Погорельская СА. Опыт широкого применения бактериофагов с целью профилактики острых кишечных заболеваний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1968;4:34-37.
18. Солодовников ЮП, Павлова ЛИ, Емельянов ПИ, и др. Профилактическое применение сухого поливалентного бактериофага с пектином в дошкольных учреждениях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1970;5:131-7.
19. Литвинова АМ, Чтецова ВМ, Кавтрева ИГ. К оценке эффективности применения коли-протейного бактериофага при дисбактериозе кишечника у новорожденных недоношенных детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1978;9:42-4.
20. Дроздова ОМ, Ан РН, Чанишвили ТГ, Лившиц МЛ. Экспериментальное изучение взаимодействия фагов и бактерий во внешней среде. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1988;7:35-8.
21. Милютин ЛН. Фаготерапия острых кишечных инфекций у детей. Актуальные вопросы кишечных инфекций. Тез. докл. науч.-практ. конф. Ташкент: Из-во «ФАН», 1990, с. 107-109.
22. Нилова ЛЮ. Характеристика условно-патогенных микроорганизмов, выделенных при диагностике дисбактериоза толстого кишечника. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 22 с.
23. Ворошилова НН, Алферова ЭВ, Дарбеева ОС, Майская ЛМ, Перепанова ТС, Лазарева ЕБ, и др. Изучение клинической эффективности препарата бактериофага Энтеробактер поливалентного очищенного. *Биопрепараты*. 2010; 2(38):31-33.
24. Aleshkin AV, Rubalskii EO, Volozhantsev NV, Verevkin VV, Svetoch EA, Kiseleva IA, et al. A small-scale experiment of using phage-based probiotic dietary supplement for prevention of *E. coli* traveler's diarrhea. *Bacteriophage*. 2015 Jul 24;5(3): e1074329. eCollection 2015 Jul-Sep. DOI: 10.1080/21597081.2015.1074329
25. Aleshkin AV, Rubalskii EO, Volozhantsev NV, Verevkin VV, Svetoch EA, Kiseleva IA, et al. Effectiveness of phage-based probiotic dietary supplement in the prevention of *E. coli* traveler's diarrhea: a small-scale study. In book: *Multidisciplinary Approaches for Studying and Combating Microbial Pathogens*, Ed.: A. Méndez-Vilas, BrownWalker Press, 2015. P.81-84. Режим доступа: <http://www.universal-publishers.com/book.php?method=ISBN&book=1627345442>
26. Lityński M. Treatment of infection of *E. coli* using specific bacteriophages. *Przegl Lek*. 1950;6:13-9.
27. Szczepańska H. Preventive application of bacteriophage in newborn; preliminary communication. *Pediatr Pol*. 1951;26:415-22.
28. Delacoste P. Considerations sur le traitement des affections respiratoires banales au moyen de bacteriophages [Considerations on the treatment of common respiratory diseases by means of bacteriophages]. *Rev Med Suisse Romande*. 1959;79:552-563. PMID:13815551.
29. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBioMedicine*. 2016 Jan 5;4: 124-37. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023
30. Peterson LR. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
31. Решедько ГК, Рябкова ЕЛ, Кречикова ОИ, Сухорукова МВ, Шевченко ОВ, Эйдельштейн МВ, и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(2):96-112.
32. Акимкин ВГ, Покровский ВИ. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: из-во РАМН, 2002, с. 136.
33. Sarker SA, Berger B, Deng Y, Kieser S, Foata F, Moine D, et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ Microbiol*. 2017 Jan;19(1):237-250. DOI: 10.1111/1462-2920.13574
34. Sarker SA, McCallin S, Barretto C, Berger B, Pittet AC, Sultana S, et al. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. *Virology*. 2012 Dec 20;434(2):222-32. DOI: 10.1016/j.virol.2012.09.002

35. Vandenheuvel D, Lavigne R, Brussow H. Bacteriophage therapy: Advances in formulation strategies and human clinical trials. *Annu Rev Virol.* 2015 Nov;2(1): 599-618. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-054915
36. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014 Oct 2;514(7520):59-64. DOI: 10.1038/nature13786.
37. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010 Jul 15;466(7304):334-8. DOI: 10.1038/nature09199.
38. Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, Dillmann ML, Kutter E, et al. Isolation of *Escherichia coli* bacteriophages from the stool of pediatric diarrhea patients in Bangladesh. *J Bacteriol.* 2004 Dec;186(24):8287-94. DOI: 10.1128/JB.186.24.8287-8294.2004
39. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar;45(3):649-59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
40. Asija K, Teschke CM. Lessons from bacteriophages part 2: A saga of scientific breakthroughs and prospects for their use in human health. *PLoS Pathog.* 2018 May 17;14(5):e1006970. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006970
41. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Jun;30(3):291-5. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2005.00631.x
42. Sarker SA, Brüssow H. From bench to bed and back again: phage therapy of childhood *Escherichia coli* diarrhea. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 May;1372(1):42-52. DOI: 10.1111/nyas.13087
43. Abedon ST. Phage therapy of pulmonary infections. *Bacteriophage.* 2015 Apr 18; 5(1):e1020260. eCollection 2015 Jan-Mar. DOI: 10.1080/21597081.2015.1020260
9. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015 Jan 29;160(3):447-60. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002
10. Guttman B, Raya R, Kutter E. Basic Phage Biology, in *Bacteriophages: Biology and Applications*, (Kutter E. and Sulakvelidze A., ed.), CRP Press, 2005 FL. – P. 29-66.
11. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Applications for Bacteriophage Therapy during Pregnancy and the Perinatal Period. *Front Microbiol.* 2018 Jan 11;8:2660. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02660
12. Yu L, Wang S, Guo Z, Liu H, Sun D, Yan G, et al. A guard-killer phage cocktail effectively lyses the host and inhibits the development of phage-resistant strains of *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018 Jan;102(2):971-983. DOI: 10.1007/s00253-017-8591-z
13. Harper DR. Criteria for Selecting Suitable Infectious Diseases for Phage Therapy. *Viruses.* 2018;10(4):177. DOI: 10.3390/v10040177
14. Huber I, Potapova K, Kuhn A, Schmidt H, Hinrichs J, Rohde C, Beyer W. 1st German Phage Symposium—Conference Report. *Viruses.* 2018 Mar 29;10(4). pii: E158. DOI: 10.3390/v10040158
15. Aleshkin AV, Volozhantsev NV, Svetoch EA, Afanas'ev SS. Bacteriophages as Probiotics and Decontaminating Agents for Food Products. In book: *Bacteriophages: Biology, Applications and Role in Health and Disease*, Eds. Denton C. and Crosby R.J. N.Y.: NOVA Biomedical Publications, 2013. P. 93-110.
16. Babalova GG, Katsitadze KT, Sakvarelidze LA, et al. O profilakticheskom znachenii dizenterijnogo sukhogo bakteriofaga. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1968;2:143-5. (In Russian).
17. Pogorel'skaya SA. Opyt shirokogo primeneniya bakteriofagov s tsel'yu profilaktiki ostrykh kishechnykh zabolevanii. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1968;4:34-37. (In Russian).
18. Solodovnikov YuP, Pavlova LI, Emel'yanov PI, et al. Profilakticheskoe primeneniye sukhogo polivalentnogo bakteriofaga s pektinom v doshkol'nykh uchrezhdeniyakh. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1970;5:131-7. (In Russian).
19. Litvinova AM, Chtetsova VM, Kavtrevva IG. K otsenke effektivnosti primeneniya koli-proteinogo bakteriofaga pri disbakterioze kishechnika u novorozhdennykh nedonoshennykh detei. *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1978;9:42-4. (In Russian).
20. Drozdova OM, An RN, Chanishvili TG, Livshits ML. Eksperimental'noye izucheniye vzaimodeystviya fagov i bakterii vo vneshnei srede. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1988;7:35-8. (In Russian).
21. Milyutina LN. Fagoterapiya ostrykh kishechnykh infektsii u detei. Aktual'nye voprosy kishechnykh infektsii. *Proceedings of scientific-practical conference.* Tashkent: "FAN" Publ., 1990, pp. 107-109. (In Russian).
22. Nilova LYu. Kharakteristika uslovno-patogennykh mikroorganizmov, vydelennykh pri diagnostike disbakterioza tolstogo kishechnika. *Diss. St.Petersburg*, 2009, 22 p. (In Russian).
23. Voroshilova NN, Alferova EV, Darbeeva OS, Maiskaya LM, Perepanova TS, Lazareva EB, et al. Izucheniye klinicheskoi effektivnosti preparata bakteriofaga Enterobakter polivalentnogo ochishchennogo. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2010;2(38):31-33. (In Russian).
24. Aleshkin AV, Rubalskii EO, Volozhantsev NV, Verevkin VV, Svetoch EA, Kiseleva IA, et al. A small-scale experiment of using phage-based probiotic dietary supplement for prevention of *E. coli* traveler's diarrhea. *Bacteriophage.* 2015 Jul 24;5(3): e1074329. eCollection 2015 Jul-Sep. DOI: 10.1080/21597081.2015.1074329
25. Aleshkin AV, Rubalskii EO, Volozhantsev NV, Verevkin VV, Svetoch EA, Kiseleva IA, et al. Effectiveness of phage-based probiotic dietary supplement in the prevention of *E. coli* traveler's diarrhea: a small-scale study. In book: *Multidisciplinary Approaches for Studying and Combating Microbial Pathogens*, Ed.: A. Méndez-Vilas, BrownWalker Press, 2015. P.81-84. Режим доступа: <http://www.universal-publishers.com/book.php?method=ISBN&book=1627345442>

References

1. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Edited by Chuchalin AG, Belousov YuB, Yasnetsov VV. Vol. VII. Moscow, 2006, pp. 659-667.
2. Zhou Y, Zhu X, Hou H, Lu Y, Yu J, Mao L, Mao L, Sun Z. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study. *BMC Infect Dis.* 2018 Feb 1;18(1):63. DOI: 10.1186/s12879-017-2936-1
3. Uribe-Beltrán MJ, Ahumada-Santos YP, Díaz-Camacho SP, Eslava-Campos CA, Reyes-Valenzuela JE, Báez-Flores ME, et al. High prevalence of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates from children with and without diarrhoea and their susceptibility to the antibacterial activity of extracts/fractions of fruits native to Mexico. *J Med Microbiol.* 2017 Jul;66(7):972-980. DOI: 10.1099/jmm.0.000548
4. Aleshkin AV, Zeygarnik MV. Possibilities of using bacteriophages as probiotic medications for decontamination in nutrition. *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2012;2(4): 24-34. (In Russian).
5. Shestakov SV. How does the horizontal gene transfer in bacteria occur and than is it tied up. *Ecological Genetics.* 2007;5(2):12-24.
6. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C, Medini D, Ward NL, et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial «pan-genome». *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Sep 27;102(39):13950-5. DOI: 10.1073/pnas.0506758102
7. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Sep 13;113(37):10400-5. DOI: 10.1073/pnas.1601060113
8. Wagner J, Maksimovic J, Farries G, Sim WH, Bishop RF, Cameron DJ, et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul;19(8): 1598-608. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318292477c

26. Lityński M. Treatment of infection of *E. coli* using specific bacteriophages. *Przegl Lek.* 1950;6:13-9.
27. Szczepańska H. Preventive application of bacteriophage in newborn; preliminary communication. *Pediatr Pol.* 1951;26:415-22.
28. Delacoste P. Considerations sur le traitement des affections respiratoires banales au moyen de bacteriophages [Considerations on the treatment of common respiratory diseases by means of bacteriophages]. *Rev Med Suisse Romande.* 1959;79:552-563. PMID:13815551.
29. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBioMedicine.* 2016 Jan 5;4:124-37. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023
30. Peterson LR. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
31. Reshedko GK, Ryabkova EL, Kretchikova OI, Sukhorukova MV, Shevchenko OV, Edelstain MV, et al. Antimicrobial Resistance Patterns of Gramnegative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;10(2):96-112. (In Russian).
32. Akimkin VG, Pokrovskii VI. Nozokomial'nyi sal'monellez vzroslykh. Moscow, 2002, p. 136. (In Russian).
33. Sarker SA, Berger B, Deng Y, Kieser S, Foata F, Moine D, et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ Microbiol.* 2017 Jan;19(1):237-250. DOI: 10.1111/1462-2920.13574
34. Sarker SA, McCallin S, Barretto C, Berger B, Pittet AC, Sultana S, et al. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. *Virology.* 2012 Dec 20;434(2):222-32. DOI: 10.1016/j.virol.2012.09.002
35. Vandenneuvel D, Lavigne R, Brussow H. Bacteriophage therapy: Advances in formulation strategies and human clinical trials. *Annu Rev Virol.* 2015 Nov; 2(1):599-618. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-054915
36. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014 Oct 2;514(7520):59-64. DOI: 10.1038/nature13786
37. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010 Jul 15;466(7304):334-8. DOI: 10.1038/nature09199
38. Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, Dillmann ML, Kutter E, et al. Isolation of *Escherichia coli* bacteriophages from the stool of pediatric diarrhea patients in Bangladesh. *J Bacteriol.* 2004 Dec;186(24):8287-94. DOI: 10.1128/JB.186.24.8287-8294.2004
39. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 Mar;45(3):649-59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
40. Asija K, Teschke CM. Lessons from bacteriophages part 2: A saga of scientific breakthroughs and prospects for their use in human health. *PLoS Pathog.* 2018 May 17;14(5):e1006970. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006970
41. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Jun;30(3):291-5. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2005.00631.x
42. Sarker SA, Brüssow H. From bench to bed and back again: phage therapy of childhood *Escherichia coli* diarrhea. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 May;1372(1):42-52. DOI: 10.1111/nyas.13087
43. Abedon ST. Phage therapy of pulmonary infections. *Bacteriophage.* 2015 Apr 18;5(1): e1020260. eCollection 2015 Jan-Mar. DOI: 10.1080/21597081.2015. 1020260

Информация о соавторах:

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора
Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10
Телефон: (495) 452-1816
E-mail: ava@gabri.ru

Зейгарник Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-консультант медицинской клиники «Топ Ихиллов»
Адрес: 64239, Израиль, Тель-Авив, ул. Вайцман, 14
Телефон: +972 (52) 644-2723
E-mail: mzeigarnik@gmail.com

Information about co-authors:

Andrey V. Aleshkin, MD, PhD, DSc, MBA, head of laboratory of clinical microbiology and biotechnology of bacteriophages, G.N.Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 10 Admirala Makarova str., Moscow, 125212, Russian Federation
Phone: (495) 452-1816
E-mail: ava@gabri.ru

Mikhail V. Zeigarnik, MD, PhD, consultant of the medical clinic «Top Ichilov»
Address: 14 Weizmann str., Tel-Aviv, 64239, Israel
Phone: 972 (52) 644-2723
E-mail: mzeigarnik@gmail.com