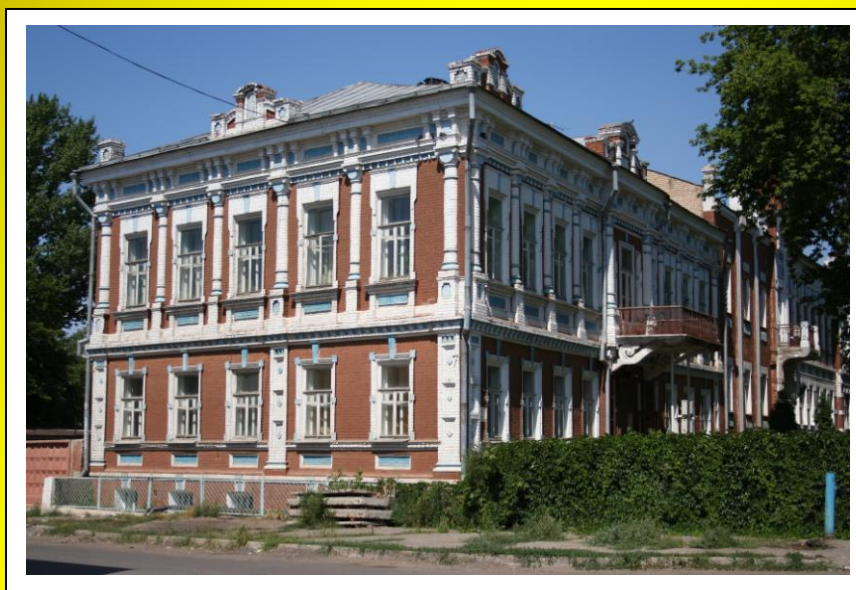


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 4

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.М. Бондаренко, 2013

УДК 616-035.1

В.М. Бондаренко

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Представлены данные о клиническом применении в медицинской практике фаговых препаратов. Преимуществом лечебных бактериофагов является их способность поражать как чувствительные, так и полиантибиотикорезистентные клетки возбудителя. Циклы репродукции специфических бактериофагов с их накоплением в месте локализации воспалительного процесса являются важной особенностью фаготерапии, отличающие ее от применения этиотропных химиотерапевтических средств, нарушающих нормальную микрофлору. Использование лечебных бактериофагов с высокой специфической литической активностью позволяет элиминировать бактериальных возбудителей без подавления нормальной микрофлоры. Отмечена важность определения чувствительности возбудителя к бактериофагу с целью выбора эффективного лечебного препарата. Указаны лекарственные формы лечебных бактериофагов и способы их применения.

Ключевые слова: лечебные бактериофаги, фаготерапия, клинический эффект.

V.M. Bondarenko

NOVEL HORIZONTS OF BACTERIOPHAGOTHERAPY

Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Data about effect of clinical application of bacteriophages in medical practice are considered. Advantage medical bacteriophages is their ability to amaze an infection agents as sensitive, and polyantibiotic resistant, and selectivity of their antimicrobial action which are not mentioning normal microflora of the patients. Importance of identification of the infection agent and definition of its sensitivity to the therapeutical bacteriophages for the purpose of a choice of an effective medical preparation is noted.

Key words: medical bacteriophages, phagotherapy, clinical effect.

В последние годы отмечено нарастание распространения полиантибиотикоустойчивых возбудителей, получившее название эпидемии резистентности. По данным ВОЗ уже более 60% возбудителей устойчивы к основным антибиотикам, а через 10-20 лет практически все приобретут резистентность к антимикробным препаратам. До настоящего времени инфекционные заболевания занимают первое место в мире по числу смертельных исходов, что составляет около 18 млн. человек ежегодно, в то время как причиной смерти 22 млн. человек в год являются хронические заболевания, обусловленные инфекционными агентами различных таксономических групп. Применение антибиотиков и других антимикробных препаратов может быть мало эффективно и часто сопровождается нарушениями нормальной микрофлоры, что

может вести к формированию иммунодефицитных состояний и аллергизации [1]. Хорошо известно, что грипп и корь у детей и взрослых часто осложняются различными гнойно-воспалительными заболеваниями бактериальной природы, в том числе тонзиллитами, отитами, фарингитами, поражениями слизистой оболочки полости рта и носа и др. В меньшем проценте случаев дети и взрослые страдают от инфекционных воспалительных процессов желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Для того чтобы заболевания не переросли в хроническую форму, необходима идентификация возбудителя и адекватная этиотропная терапия. Использование химиотерапевтических препаратов часто не приводит к элиминации лекарственно-устойчивых форм возбудителей и, как правило, сопровождается нарушением нормального микробиоценоза открытых полостей организма пациента и активизацией эндогенной условно-патогенной микрофлоры.

Возбудители эндогенной инфекции в последние годы вызывает повышенный интерес микробиологов, педиатров, инфекционистов и врачей других специальностей, связанный с широким распространением дисбиотических и иммунодефицитных состояний, происходящих на фоне неуклонного роста больных, страдающих так называемыми «болезнями цивилизации». Это хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатиты, гепатиты и холециститы), желчнокаменная и мочекаменная болезни, атеросклероз, астма, бесплодие, ожирение, подагра, остеохондроз, поражение суставов, остеопороз, диабет и некоторые онкологические заболевания [1]. В основе многих хронических патологических процессов лежит формирование бактериальных биопленок полимикробной природы, содержащих устойчивые к ряду антимикробных препаратов формы возбудителя [1, 2].

Лечебные бактериофаги.

В Отраслевом Стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Минздрава РФ № 231) внимание врачей было ориентировано на профилактику и терапию дисбиотических состояний с помощью пробиотиков у взрослых и применение пробиотических препаратов и специфических лечебных бактериофагов у детей [3]. Высокая специфичность к целевым микроорганизмам и совместимость бактериофагов с другими лекарственными средствами при терапии кишечных, респираторных и урогенитальных инфекций у детей и взрослых определили

своеобразный бум к разработке новых препаратов лечебных бактериофагов [4]. Широко обсуждаются вопросы по созданию отечественной коллекции бактериофагов [5]. Получены обнадеживающие данные о возможности де-контаминации с помощью специфических фагов продуктов питания [6]. Описаны бактериофаги, избирательно лизирующие бактериальные клетки *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecalis*, недавно поименованные в коллективной монографии Каттер Э. и Сулаквелидзе А. «Бактериофаги, биология и практическое применение» [7].

Следует отметить, что лечебные бактериофаги, активные в отношении многочисленных возбудителей гнойно-воспалительных процессов, вызывающих респираторных кишечные и урогенитальные инфекции, известны с начала XX века [7-9]. Было показано, что в ходе диффузии фаговых вирионов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь в результате контакта с бактериальными клетками происходит адсорбция (прикрепление) фагов к поверхности возбудителя. После возникновения устойчивой связи между специфическим рецепторным участком и вирионом адсорбция фага становится необратимой. Фаговая ДНК или РНК поступает в цитоплазму бактериальной клетки, вызывает блокирование синтеза ее белков и после репликации и сборки зрелых вирионов наступает лизис клеточной стенки изнутри с выходом 60-70 вирионов во внешнюю среду. Система фаголизиса базируется на наступающем в определенный специфический момент времени последовательном ферментативном гидролизе цитоплазматической мембраны. Гидрофобный мембранный белок-холин обеспечивает за счет разрушения цитоплазматической мембраны доступ второго фермента к клеточной стенке, который связан с фаг-ассоциированным лизином [10-11]. Циклы репродукции специфических бактериофагов с их накоплением в месте локализации воспалительного процесса являются важной особенностью фаготерапии, отличающей ее от применения этиотропных химиотерапевтических средств, обладающих широким антимикробным спектром и часто затрагивающих нормальную микрофлору организма хозяина [4, 7, 9].

В настоящее время ведущую роль в этиологии гнойно-воспалительных процессов играют полиантибиотикорезистентные штаммы условно-патогенных бактерий различных таксономических групп. Известно снижение эффекта этиотропной терапии из-за формирования устойчивости к лекарственным препаратам штаммов возбудителей. Более того, применение анти-

биотиков сопровождается нарушениями нормальной микрофлоры, что может вести к формированию иммунодефицитных состояний и аллергизации организма. Альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам являются лечебные бактериофаги с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные, так и антибиотикоустойчивые бактерии. Для подавления антибиотикоустойчивых форм условно-патогенных бактерий рекомендовано использовать комплексные бактериофаги с высокой специфической литической активностью, способные элиминировать возбудителей гнойно-воспалительных процессов различной локализации [12-15].

Диапазон способов применения лечебных бактериофагов необычайно широк и включает не только аппликации на месте поражения, но и пероральный, интравагинальный, подкожный, внутримышечный, внутрибрюшинный способы введения. Эффективно также применение препаратов лечебных бактериофагов в виде клизм, аэрозолей, введение в полость легких, в перикард и т.д. В середине XX века отсутствовал контроль качества производственных препаратов, что приводило к использованию бактериофагов в случайных концентрациях и часто с неизвестным составом. В связи с этим период первоначального подъема интереса к фаготерапии сменился столь же значительным охлаждением. Этому способствовала не только малая изученность и эмпирические способы фаготерапии, но и неизвестные в то время особенности взаимодействия бактериофага с микробной клеткой, что в сумме выглядело как трудно прогнозируемые результаты лечения.

В начале XX века в медицинской практике стали широко применять антибиотики, что явилось дополнительным фактором, повлиявшим на снижение интереса к использованию бактериофагов для лечения больных на несколько десятилетий. Следует отметить, что первые сообщения о результатах лечения гнойно-септических инфекций в России появились в начале 30-х годов прошлого века. При терапии шигеллезов была показана безвредность препарата и установлена необходимость раннего начала лечения заболевания (до развития интоксикации) – в случае соответствия фага виду возбудителя наблюдали высокую эффективность проводимой фаготерапии. У детей недостаточная эффективность объяснялась ранним развитием интоксикации, присоединением гнойных процессов в верхних дыхательных путях, пневмонии, а также отитов, вызванных стафилококками, стрептококками и пневмо-

кокками. На протяжении последних десятилетий исследования по изучению эффективности и разработке новых препаратов бактериофагов продолжались в Грузии и достигли своего апогея после переезда института по бактериофагам в США [7]. Тщательно выполненные работы в Польше включали выделение этиологического агента, подбор специфического высокоактивного фага (из коллекции более 250 фагов) с постоянным контролем в ходе лечения и заменой фага при необходимости. Подводя итог проделанной 5-летней работы, авторы сообщили о положительных результатах лечения от 75 до 100% случаев (в среднем 92%) группы больных из 550 человек. Ранее ведущими в мировой практике по разработке лекарственных форм бактериофагов были работы отечественных ученых, позволившие расширить ассортимент производственной продукции и перейти от жидких бактериофагов к таблетированным формам, а в настоящее время – к концентратам, линиментам и гелям [16-19]. Номенклатура разработанных и освоенных НПО «Микроген» МЗ РФ (Москва) в производстве препаратов насчитывает свыше десятка наименований, а методы контроля каждого препарата изложены в специальном регламенте, вместе с которым утверждают наставление по его применению, что подробно отражено в проблемной статье И.В. Красильникова с соавт. [9]. Поиск фагорезистентных штаммов микроорганизмов и подбор для них фагов с последующим включением в производство позволяет поддерживать литическую активность препаратов в течение длительного времени на высоком уровне. Очищенные от примесей концентраты бактериофагов более эффективны и менее реактогенны при введении, чем исходные жидкие формы, что показано Н.Н.Ворошиловой с соавт. [20] на примере бактериофага энтеробактер. С целью увеличения срока годности препараты высушивают. Кислотоустойчивые таблетированные формы удобнее для применения у больных. Линимент, приготовленный на ланолине и касторовом масле, обеспечивает лучшую сохраняемость бактериофага по сравнению с вазелином.

Противопоказаний к приему бактериофагов нет. Важными особенностями бактериофагов, дающими преимущество перед другими препаратами, являются их высокая специфичность к целевым микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, отсутствие аллергических реакций и эффект нормализации нарушенного микробиоценоза при терапии дисбактериоза кишечника и вагинозов у женщин, что подробно изложено в материалах ОСТ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз ки-

шечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003) [3] и соответствующих монографиях [21-22]. Недавно разработаны комбинированный препарат «Интерфаг», содержащий интерферон и бактериофаги, а также биополимер «Bioderm» с фагами для нанесения на раны и ожоговые поверхности. Терапевтический эффект «Интерфага» в стоматологической практике при лечении пародонтита составил 85%. При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, постдизентерийном колите клинический и бактериологический эффект показали бактериофаги коли-протейный, стафилококковый, псевдомонадный и комплексный секстафаг. При использовании таблетированного бактериофага у ожоговых больных положительная клиническая динамика отмечена у 92,6% больных по сравнению с 42,5% за тот же период у больных контрольной группы [23].

Отсутствие противопоказаний и осложнений при применении препаратов бактериофагов, возможность их использования в сочетании с другими лекарственными препаратами, в том числе антибиотиками и пробиотиками, активность в отношении антибиотикоустойчивых штаммов позволяют отнести лечебные бактериофаги к средствам этиотропной терапии. Бактериофаги безопасны и эффективны при назначении беременным, новорожденным и детям первого года жизни [9]. Эффективность фаготерапии показана при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями, включая дисбактериозы кишечника, гнойные поражения кожи, ЛОР-органов, опорно-двигательного аппарата, респираторного и урогенитального трактов. По данным В.М. Лахно с соавт. (2001), и Т.С. Перепановой Т.С. с соавт. (1995) фаголизабельность нозокомиальных клинических культур, изолированных при инфекциях мочевого пузыря у пациентов Института урологии, составляла для *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) 70-93%, кишечной палочки – 68-75%, *P. aeruginosa* – 43-61,5% [24, 25]. Адаптированные синегнойный и сальмонеллезный бактериофаги были успешно применены в хирургических отделениях для подавления внутрибольничных штаммов *P. aeruginosa* и *S. typhimurium* [26, 27].

В РФ на протяжении более четырех десятилетий выпускают бактериофаги для лечения и профилактики дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллезов, а также бактериофаги против возбудителей ряда гнойно-воспалительных инфекций. Это стафилококковый, стрептококковый, бактериофаг коли жидкий, клебсиеллезный и протейный фаги, бактериофаг си-

негнойный жидкий. Известны комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов: коли-протейный, пиобактериофаг (против стафилококков, стрептококков, клебсиелл, протеев, синегнойной и кишечной палочек), интести-фаг (против шигелл, сальмонелл, стафилококков, энтерококков, протеев, кишечной и синегнойной палочек). Тактика выбора бактериофагов в зависимости от таксономической принадлежности возбудителя представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Схема выбора бактериофагов в зависимости от таксономической принадлежности возбудителя инфекционного процесса

Возбудитель	Бактериофаг
При избыточном росте одного вида из условно-патогенных микроорганизмов	
Эшерихии гемолитические и ферментативно малоактивные (часто лактозонегативные)	- Бактериофаг коли жидкий - Бактериофаг коли-протейный жидкий - Секстафаг (пиобактериофаг поливалентный) - Пиополифаг в таблетках - Интести-бактериофаг жидкий
Протеи (мирабильный, вульгарный)	- Бактериофаг протейный жидкий - Бактериофаг коли-протейный жидкий - Колипратеофаг в таблетках - Секстафаг - Пиополифаг в таблетках - Интести-бактериофаг жидкий
Стафилококки	- Бактериофаг стафилококковый жидкий - Стафилофаг в таблетках - Пиобактериофаг комбинированный жидкий - Пиополифаг в таблетках - Секстафаг - Интести-бактериофаг жидкий
Синегнойная палочка	- Бактериофаг псевдомонадный жидкий - Пиобактериофаг комбинированный жидкий - Пиополифаг в таблетках - Секстафаг - Интести-бактериофаг жидкий
Стрептококки	- Бактериофаг стрептококковый жидкий - Пиобактериофаг комбинированный жидкий - Пиополифаг в таблетках - Секстафаг
Клебсиеллы	- Бактериофаг клебсиелл пневмонии - Секстафаг - Бактериофаг клебсиелл поливалентный
Энтерококки шигеллы Флекснера и Зонне Сальмонеллы Диареегенные кишечные палочки	- Интести-бактериофаг жидкий

Таблица 2. Схема выбора бактериофагов при обнаружении ассоциаций условно-патогенных бактерий - возбудителей инфекционного процесса

Возбудитель	Бактериофаг
При наличии ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов различных видов	
Диареегенные кишечные палочки + Протеи (вульгарис и мирабилис)	- Бактериофаг коли-протейный жидкий - Колипротеофаг (бактериофаг коли-протейный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием
Диареегенные кишечные палочки + Протеи (вульгарис и мирабилис) + Стафилококки + Синегнойная палочка + Стрептококки	- Пиобактериофаг комбинированный жидкий - Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием
Шигеллы Флекснера и Зонне + Сальмонеллы + Диареегенные кишечные палочки + Энтерококки	- Интести-бактериофаг жидкий

Препараты бактериофагов представляют собой стерильный фильтрат бактериальных фаголизатов, их назначают внутрь, и/или местно: для орошения ран и слизистых, введения в полость матки, мочевого пузыря, уха, придаточных пазух носа, конъюнктиву глаза, а также в дренированные полости – брюшную, плевральную, а также в полости абсцессов после удаления гноя. Бактериофаги быстро проникают в кровь и лимфу и выводятся через почки с мочой.

В последние годы сохраняется определенный уровень чувствительности к лечебным бактериофагам клинических штаммов стафилококков, стрептококков, клебсиелл, протеев и эшерихий. В исследовании Н.И. Габриэлян с соавт. из 239 изолятов условно-патогенных бактерий в НИИ трансплантологии и искусственных органов среди золотистых стафилококков, псевдомонад и кишечных палочек фагочувствительными были 67-71% культур, значительно меньшая чувствительность была у штаммов энтерококков и КОС [28-29]. В НИИ скорой помощи им. Склифосовского в течение последних лет сохранялась высокая (98,7%) лизабельность стафилококков к лечебным бактериофагам. В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) М.Ю.Чернухой с соавт.(2005) были обработаны результаты 5-летних анализов на дисбактериоз кишечника 766 детей до 1 года, страдающих дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Дети были разделены на 2 группы: I – до 1 месяца (34 ребенка) и II- от месяца до года (732 ребенка). Изучена антибиотикорезистентность и чувствительность к лечебным бактериофагам 620 дисбиозных культур *S. aureus* и 152

штаммов *Klebsiella spp.* При исследовании лизабельности штаммов *S. aureus* и клебсиелл использовали стафилококковый и клебсиеллезный бактериофаги, интестифаг и поливалентный пиобактериофаг, производства Уфимского НИИВС. Высеваемость *S. aureus* и клебсиелл составила 74,0 и 48,2% соответственно. Определение антибиотикограмм показало, что 21,6% изолятов золотистых стафилококков и 74,4% клебсиелл были полирезистентными. Анализ устойчивости 620 штаммов *S. aureus* к антибиотикам показал, что 82,3% культур были резистентны к ампициллину, 40,8% к канамицину. Метициллинрезистентные стафилококки составляли 28,4%, из них 78,0% обладали маркерами множественной лекарственной устойчивости. Среди 152 штаммов клебсиелл 74,4% культур характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Клебсиеллы и стафилококки, чувствительные ко всем антибиотикам, составили всего 1,5% и 9,9% соответственно. При оценке чувствительности *S. aureus* к бактериофагам установлено, что к стафилококковому фагу были устойчивы 36,0% культур, к поливалентному пиобактериофагу – 37,8%, интестифагу - 55,0% изолятов [30].

В настоящее время адекватность препаратов бактериофагов этиологической структуре возбудителей может быть достигнута за счет постоянной адаптации бактериофагов к циркулирующим среди пациентов штаммов возбудителей. Для этого требуется обновление входящих в препараты рас бактериофагов, лизирующих вновь возникающие фагоустойчивые клоны возбудителей. Важным условием, обеспечивающим эффект фаготерапии, является определение чувствительности выделенного штамма к препарату назначаемого бактериофага.

Новым направлением в разработке лечебно-профилактических препаратов является получение фаг-ассоциированных лизинов (ФАЛ), растворяющих мембраны чувствительных клеток [31-32]. Получены первые обнадеживающие результаты на модели пневмококкового ФАЛ, растворяющего и элиминирующего *Streptococcus pneumoniae* из носоглотки мышей без формирования устойчивых к препарату клеток пневмококков [33]. Использование пневмококкового ФАЛ спустя час после экспериментальной бактериемии у мышей обеспечило выживание всех животных опытной группы (против 20% в контроле) и элиминацию возбудителя из вагины, полости рта и носа. Показана возможность использования ФАЛ, активных против стрептококков группы А, В, С и Е, для лечения фарингитов при отсутствии воздействия

препарата на нормальную микрофлору носоглотки [34, 35]. Получены обнадеживающие результаты по использованию ФАЛ, специфических в отношении лизиса стафилококков, энтерококков и листерий соответственно [36-38].

Как известно, при лизисе клеток возбудителя в организме больного бактериальный фаголизат остается в том месте, где произошла встреча инфекционного агента с лечебным бактериофагом. Так как фаголизат состоит из разрушенных клеточных стенок бактерий и их внутриклеточных структур, взаимодействующих с различными Toll-подобными рецепторами, можно предполагать опосредованное за счет протективных антигенов возбудителя иммуностимулирующее действие, важное при лечении хронических воспалительных заболеваний, протекающих на фоне иммунодефицитных состояний.

В заключение следует указать, что в наши дни применение бактериофагов стало парадигмой лечебного и профилактического направления в медицине при терапии гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации у детей и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М., 2007. 64 с.
2. Wolcott R., Costerton J.W., Ruaut D., Catler S.J. The polymicrobial nature of biofilm infection. Clin. Microbiol. Infect. 2013. 19 (2): 107-112.
3. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден приказом Минздрава России № 231 от 09.06.2003).
4. Бондаренко В.М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике. Фарматека. 2011. 1 (214): 29-34.
5. Зурабов А.Ю., Каркищенко Н.Н., Попов Д.В. и др. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов. Биомедицина. 2012. 1: 134-138.
6. Алешкин А.В., Караулов А.В., Светоч Э.А. и др. Бактериофаги – пробиотические средства регуляции микробиоценозов и деконтаминации продуктов питания, животных и растений. Иммунол. аллергол.инфектол. 2013. 3: 80-89.
7. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред). Бактериофаги. Биология и практическое применение. Перевод с англ.М.: Научный мир, 2012. 640 с.
8. Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М. и др. Применение бактериофагов как концепция лечебного и профилактического направления в медицине. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. 1 (11): 135-139.
9. Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. Вестн. биотехнол. им. Ю.А. Овчинникова. 2010. 2: 28-33.
10. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, ограничения. Генетика. 2001. 7: 869-887.
11. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. Microbiol Rev. 1992. 56 (3): 430-481.

12. Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J. et al. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. J Infect Chemother. 2005. 11(5): 211-219.
13. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Vorris J.G. Bacteriophage therapy (mini review). Antimicrob. Agents Chemother. 2001. 45 (3): 649-659.
14. Ворошилова Н.Н., Боговазова Г.Г., Казакова Т.Б. и др. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний. В сб. Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов. Уфа, 2000: 87-94.
15. Thacker PD. Set a microbe to kill a microbe: drug resistance renews interest in phage therapy. JAMA 2003. 290 (24): 3183-3185.
16. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Перепанова Т.С. Опыт использования адаптированных препаратов бактериофагов. БИОпрепараты. 2002. 1: 13-17.
17. Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Шитова О.И. и др. Характеристика свойств таблетированной лекарственной формы поливалентных бактериофагов. БИОпрепараты. 2010. 2: 18-22.
18. Функнер Е.В., Ефимова М.Г., Казьянин А.В. и др. Изучение ректальной лекарственной формы секстафага и ее эффективность в лечебной практике. БИОпрепараты. 2010. 2: 28-31.
19. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Использование препаратов бактериофагов у беременных при инфекциях мочевыводящих путей. БИОпрепараты. 2010. 2: 14-18.
20. Ворошилова Н.Н., Алферова Э.В., Дарбеева О.С. и др. Изучение клинической эффективности препарата бактериофага энтеробактер очищенного. БИОпрепараты. 2010. 2: 31-33.
21. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медия, 2007. 304 с.
22. Бондаренко В.М., Фиалкина С.В., Агапова О.В. Клебсиеллы и клебсиеллезы. Изд. «Триада». Тверь, 2008. 160 с.
23. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой. Антибиотики и химиотерапия. 2001. 1: 10-14.
24. Лахно В.М., Бордуновский В.Н. Применение фаготерапии в хирургической практике. Вестник хирургии. 2001. 4: 122-124.
25. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний. Урология и нефрология. 1995. 5: 14-17.
26. Асланов Б.И., Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Журн. микробиол. 2003. 5: 72-76.
27. Трунилина Р.А., Акимкин В.Г., Шахлин Е.В. Использование сальмонеллезного бактериофага у больных нозокомиальным сальмонеллезом в хирургических отделениях. БИОпрепараты. 2010. 2: 34-39.
28. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С. и др. Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, циркулирующей в трансплантационной клинике, к лечебным бактериофагам. Журн. микробиол. 2004. 6: 6-10.
29. Гаибриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирюльникова О.В. Возможность использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии. Вестник трансплантол. искусств. органов. 2012. XIV (1): 106-113.
30. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Алексеева Г.В. и др. Антибиотикорезистентность и возможное происхождение штаммов Staphylococcus aureus и бактерий рода Klebsiella, выделенных от детей с дисбактериозом кишечника. Журн. микробиол. 2005. 5: 66-70.

31. Бондаренко В.М., Кузиков А.Н., Вершинин А.Е. Литические ферменты бактериофагов: разработка и перспективы использования в лечебно-профилактических целях. БИО-препараты. 2007. 1: 8-11.
32. Fischetti V.A. Novel method to control pathogenic bacteria on human mucous membranes. Ann. NY Acad. Sci. 2003. 987: 207-214.
33. Jado I., López R., Garsía E. et al. Phage lytic enzymes for antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model. J. Antimicrob. Chemother. 2003. 52: 967-973.
34. Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. Proc. Soc. Acad. Sci. USA. 2001. 98 (7): 4107-4112.
35. Cheng Q., Nelson D., Zhu S. Removal of group B streptococci colonizing the vagina and oropharynx of mice with a bacteriophage lytic enzyme. Antimicrob. Agents Chemother. 2005. 49 (1): 111-117.
36. Doughty C.C., Mann J.A. Purification and properties of a bacteriophage-induced cell wall peptidase from *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol. 1967. 93 (3): 1089-1095.
37. Yoong P., Schuch R., Nelson D. et al. Identification of a broadly active phage lytic enzyme lethal activity against antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. J. Bacteriol. 2004. 186 (14): 4808-4812.
38. Gaeng S., Scherer S., Neve H. et al. Gene cloning and expression and secretion of *Listeria monocytogenes* bacteriophage-lytic enzymes in *Lactococcus lactis*. Appl. Envir. Microbiol. 2000. 66 (7): 2951-2958.

Поступила 30.12.2013

(Контактная информация: **Бондаренко Виктор Михайлович** - академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; E-mail: bvmz@yandex.ru)