



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ,  
СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)

---

# **РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

---

Методические рекомендации

Москва, 2022



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ  
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ  
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)

# **РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Методические рекомендации

Москва, 2022

УДК 616-036.22:614.2:576.858.9(07)

ББК 51.9я7

Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. - Москва, 2022. - 32 с.

**Утверждены** на общем собрании членов некоммерческого партнерства

«Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ») (протокол № 23 от 14.04.2022) в период проведения Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19», г. Севастополь, 14-15 апреля 2022 г.

#### **Авторский коллектив:**

Асланов Б. И., Зуева Л. П., Пунченко О. Е., Кафтырева Л. А, Акимкин В. Г., Долгий А. А., Брусина Е. Б.

#### **Разработчики:**

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», ФГБОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора

**Экспертный совет:** **Брико Н. И.** – академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, председатель НП «НАСКИ» (Москва); **Ковалишена О. В.** – д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (г. Нижний Новгород); **Стасенко В. Л.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава Омской области (г. Омск); **Фельдблюм И. В.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь); **Шкарин В.В.** – член-корр. РАН, д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (г. Нижний Новгород).

Авторы и члены экспертного совета заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В методических рекомендациях изложены основные принципы использования бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, в том числе инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Предназначены для специалистов бактериологических лабораторий, эпидемиологов, врачей различных специальностей, работающих в амбулаторно-поликлинических организациях, хирургических, урологических, травматологических, гинекологических, ожоговых, терапевтических, педиатрических, инфекционных стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии для взрослых и детей.

Москва, 2022, 32 стр.

©Авторский коллектив

ISBN 978-5-6047817-9-1



9 785604 781791

# СОДЕРЖАНИЕ

Методология.....	3
Введение .....	7
Резистентность возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам .....	7
Бактериофаги в эпоху антибиотикорезистентности .....	8
Работа с бактериофагами в лабораторных условиях .....	10
Принципы применения бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике .....	19
Литература.....	29

# МЕТОДОЛОГИЯ

## Настоящие методические рекомендации содержат:

- рекомендуемые для применения в микробиологических лабораториях описание методов определения чувствительности микроорганизмов к бактериофагам, спектра литической активности бактериофагов, количества (титра) бактериофагов;
- принципы рационального применения бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в лечебно-профилактических организациях.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

Уровни доказательств	Описание
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

#### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

#### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияло на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базировалось на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы варьировали в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Была использована методология NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи, Англия).

Для исключения влияния на процесс оценки субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо по меньшей мере двумя независимыми членами авторского коллектива. Какие-либо различия в оценках обсуждались группой в полной составе. Достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций, консенсус экспертов**

**Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований. Оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

## **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPP)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на практическом опыте членов авторского коллектива по разработке рекомендаций.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикация по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств доступна для понимания и порядок действий выполним на практике.

Получены комментарии со стороны врачей и среднего медицинского персонала родильных домов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами авторского коллектива.

### **Консультации и экспертная оценка**

Настоящие рекомендации были представлены экспертам НАСКИ (Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи), обсуждены и утверждены (протокол № 23 от 14.04.2022) в период проведения Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19», г. Севастополь, 14-15 апреля 2022 г.

### **Авторский коллектив**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму, рекомендации не противоречат действующему санитарному законодательству.

# **ВВЕДЕНИЕ**

Текущая глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибиотикам существенно ограничивает арсенал средств для борьбы с устойчивыми микроорганизмами. Угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности и у возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Бактериальные инфекционные заболевания, в том числе ИСМП, представляют собой актуальную проблему современного здравоохранения. Национальная Концепция профилактики ИСМП ставит стратегической задачей здравоохранения обеспечение эпидемиологической безопасности организации лечебно-диагностического процесса, которая является неотъемлемым требованием оказания качественной медицинской помощи. ИСМП поражают 5-10% пациентов в стационарах и занимают десятое место в ряду причин смертности населения [1].

Сохранение текущей тенденции роста устойчивости возбудителей к антибиотикам сведёт на нет все современные достижения и успехи в лечении инфекционных заболеваний. Спектр средств лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе ИСМП, постепенно уменьшается в связи с глобальным ростом устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП).

В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с бактериальными инфекциями, в том числе вызванными антибиотикорезистентными штаммами, может стать использование бактериофагов [2–7].

Необходимо отметить, что применение бактериофагов, как и любых АБП, должно основываться на рациональных принципах. Умеренные бактериофаги играют существенную роль в эволюции бактерий, способствуя приобретению возбудителями дополнительных факторов вирулентности. В связи с этим, бактериофаги, применяемые для лечения инфекционных заболеваний, должны быть исключительно вирулентными. Для обеспечения такого подхода литическая активность, назначаемых для лечения препаратов бактериофагов, должна быть предварительно проверена в бактериологической лаборатории. Необходимо исключить применение препаратов бактериофагов с неизученным должным образом составом для лечения инфекционных заболеваний.

К настоящему времени в отечественном практическом здравоохранении накоплен большой опыт использования фагов для терапии различных бактериальных инфекций [8, 10, 28, 30]. Интерес к применению бактериофагов в качестве лечебно-профилактических препаратов неуклонно растёт, значительно расширилась сфера их применения. Выделяются по меньшей мере три направления в усовершенствовании производства препаратов для фаготерапии: создание поливалентных фагов, фаговых коктейлей, однонаправленных фагов и индивидуальных фагов для конкретного пациента, региона или лечебной организации – так называемые адаптированные фаги.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Проблема устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) представляет собой глобальную угрозу для здоровья и развития. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала проблему УПП одной из 10 стоящих перед



человечеством глобальных угроз здоровью населения. Основным фактором появления лекарственно устойчивых патогенов является неправильное и избыточное применение противомикробных препаратов [8, 11–14].

Распространению микроорганизмов, нередко устойчивых к противомикробной терапии, способствуют также недоступность качественного водоснабжения и средств санитарии и ненадлежащее качество мероприятий по профилактике инфекций и инфекционному контролю.

Портфель клинических разработок новых противомикробных препаратов крайне мал. В 2019 г. ВОЗ обозначила 32 антибиотика, которые находятся на этапе клинической разработки и предназначены для борьбы с микроорганизмами, включенными в список приоритетных патогенов ВОЗ, из которых только шесть антибиотиков отнесены в категории инновационных. Кроме того, серьезной проблемой остается недостаточная доступность качественных противомикробных препаратов во многих странах [15].

По мере распространения лекарственной устойчивости во всем мире эффективность антибиотиков неуклонно снижается, и это приводит к появлению трудноизлечимых инфекций и летальным исходам. Наряду с ростом устойчивости большинства возбудителей инфекционных заболеваний, угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности и у возбудителей ИСМП. Устойчивость к АБП сформировалась у ведущих возбудителей ИСМП, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* и ряд других микроорганизмов [16, 17].

В связи с ростом антибиотикорезистентности, а также в условиях снижения темпов разработок новых АМП, ВОЗ и организации здравоохранения многих стран указывают на необходимость срочного решения проблемы лекарственной устойчивости и призывают поддерживать усилия по внедрению новых подходов для борьбы с инфекциями.

## БАКТЕРИОФАГИ В ЭПОХУ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с формирующейся антибиотикорезистентностью является разработка альтернативных АБП. В качестве таких препаратов могут выступать бактериофаги.

Бактериофаг (бактерии + греч. phagos – пожирающий; синоним: фаг, бактериальный вирус) – вирус, избирательно поражающий бактерии. Специфичность фагов лежит в основе их наименования по родовой или видовой принадлежности чувствительных к ним бактерий. Например, существует бактериофаг стафилококковый, стрептококковый, сальмонеллезный, синегнойный, протейный и др.

Считается, что бактериофаги являются самыми распространенными существами на планете. По приблизительным подсчетам, их количество составляет от  $10^{30}$  до  $10^{32}$  [19]. Было подсчитано, что такое большое количество циркулирующих в природе бактериофагов, сосуществующих с бактериями в одних и тех же экологических нишах, обеспечивает ежедневно около  $10^{25}$  фаговых инфекций бактериальных клеток на всей

планете. Этот процесс взаимодействия продолжается уже минимум три миллиарда лет. Бактериофаги широко распространены и являются природными ограничителями распространения бактерий [19, 31–34]. В этой связи абсолютно оправдан интерес к их применению в профилактике и лечении бактериальных инфекций, в том числе ИСМП.

История использования бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний и их углубленного изучения начинается вскоре после их открытия независимо друг от друга Ф. Туортом в 1915 г. и Ф. д'Эреллем в 1917 г. С 20-х годов XX века начато активное изучение свойств бактериофагов как средств для лечения инфекционных болезней. В США и Франции было налажено промышленное производство лечебных бактериофагов. Имеется множество данных об успешном применении фагов при дизентерии, брюшном тифе, паратифах, холере. Однако после появления антибиотиков, которые на тот момент показали более эффективным и простым средством в лечении бактериальных инфекций, западная медицина быстро утратила интерес к бактериофагам, и их масштабное промышленное производство сохранилось только в СССР, который на протяжении нескольких десятилетий был мировым лидером в изучении и производстве бактериофагов [18, 20–22].

В настоящее время, учитывая глобальную тенденцию к росту антибиотикорезистентности, к фаготерапии вновь появился повышенный интерес. Помимо России, имеющей самый богатый опыт применения лечебных и профилактических бактериофагов, изучением возможностей фаготерапии занимаются исследователи в Грузии, США, Англии, Польше, Китае и других странах [23–30, 51, 52, 50, 54].

В настоящее время российская медицинская промышленность производит препараты бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными и условно-патогенными возбудителями [29].

Производство препаратов фагов должно базироваться на ряде критериев [41]:

- препараты должны включать строго вирулентные бактериофаги;
- фаги, входящие в препарат, должны воспроизводиться в клетке-хозяине с высоким выходом активных частиц;
- фаги, входящие в препарат, должны сохранять литическую активность при длительном хранении;
- фаги, входящие в препарат, при взаимодействии с представителями нормальной микрофлоры человека не должны вызывать дисбиоз.

Бактериофаги по характеру взаимодействия с бактериальной клеткой делятся на вирулентные и умеренные. Взаимодействие вирулентного фага с бактериальной клеткой протекает в несколько этапов и обычно заканчивается лизисом (гибелью) последней и выходом из лизированной клетки новых зрелых фагов в окружающую среду.

Умеренные фаги, в отличие от вирулентных, обычно не вызывают гибели бактериальных клеток и при взаимодействии с ней переходят в особую форму, называемую профагом. В отличие от генома вирулентного фага, функция которого определяет активную репродукцию, профаг воспроизводится как часть бактериальной ДНК и синхронно с ней реплицируется. Бактериальные клетки, содержащие в своем геноме профаг, называются лизогенными. Одной из особенностей лизогенных бактерий является приобретенная ими устойчивость к последующему инфицированию аналогичным фагом [31–34]. Благодаря данному

феномену, бактериофаги играют важную роль в эволюции бактерий и приобретении ими новых свойств, например, способность продуцировать экзотоксины, изменять морфологические или антигенные признаки, способность микроорганизмов к адаптации к условиям окружающей среды (в т.ч. организма человека).

В этой связи становится очевидным, что успех фаготерапии напрямую зависит от эффективности применяемых препаратов. Одним из ключевых критериев успешной фаготерапии является использование для фаготерапии только вирулентных бактериофагов, способных к лизису бактерий. Перед назначением фаготерапии обязательно должна проводиться оценка литической активности бактериофага в отношении возбудителя инфекционного заболевания.

Также предварительное изучение литической активности необходимо при биологической дезинфекции с использованием бактериофага в медицинских организациях с целью профилактики распространения госпитальных клонов (штаммов) микроорганизмов, локализации и ликвидации эпидемических очагов ИСМП. Для дезинфекции биологическим методом применяют препараты лечебно-профилактических бактериофагов, которые содержат комплексы вирулентных (строго литических) бактериофагов, вызывающих гибель гомологичных видов бактерий. Дезинфекция биологическим методом может применяться в эпидемиологически значимых специализированных отделениях медицинских организаций, где использование химических дезинфицирующих средств ограничено невозможностью регулярного освобождения помещений от больных, насыщенностью этих отделений медицинской аппаратурой и системами слежения за функциями пациентов.

## РАБОТА С БАКТЕРИОФАГАМИ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Перед назначением препарата бактериофага, для решения вопроса о чувствительности к нему возбудителя, необходимо проводить оценку литических свойств фага в лабораторных условиях.

В микробиологических лабораториях проводятся исследования по определению спектра литической активности вирулентных бактериофагов, количества бактериофагов в объектах окружающей среды как санитарно-показательных микроорганизмов, и реже – определение активности (титра) бактериофагов, используемых в качестве лекарственных препаратов, в отношении чувствительных к нему микроорганизмов.

Определение чувствительности микроорганизмов к бактериофагам проводят при необходимости их использования в лечебных и/или профилактических целях.

По результатам исследования чувствительности микроорганизмов к бактериофагам выдают ответ о наличии или отсутствии чувствительности конкретного микроорганизма, выделенного из биоматериала конкретного пациента, к испытываемому бактериофагу с указанием его производителя, даты выпуска и номера серии.

Определение чувствительности неизвестной культуры к известному бактериофагу может быть использовано в практике работы лаборатории клинической микробиологии для:

- фагодифференцировки – идентификации бактерий по их чувствительности к известному фагу;
- фаготипирования – внутривидового типирования бактерий по их чувствительности к типовым бактериофагам.

Изучение спектра литического действия бактериофагов и их активности проводят в лабораторных условиях, соблюдая правила биологической безопасности и требования к организации и проведению данных работ для предотвращения контаминации бактериофагами помещений и оборудования лабораторий.

Литическая инертность вирулентных бактериофагов может быть связана с узким спектром литической активности самого бактериофага или с атипичными свойствами бактериальной культуры.

## Требования к организации и проведению работы

Противоэпидемический режим работы лаборатории должен быть обеспечен в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Не допускается проведение работ, связанных с бактериофагами, в помещениях, где осуществляются культуральные работы по накоплению биомассы биологических агентов III–IV групп патогенности и генно-инженерные работы, в том числе получение и выделение рекомбинантных генетических конструкций.

Допуск персонала к работе с бактериофагами в лаборатории осуществляется в порядке, регламентированном действующими санитарными правилами проведения работ с микроорганизмами III–IV групп патогенности.

По окончании работы с бактериофагами и микроорганизмами III–IV групп патогенности все объекты (рабочее место и другие рабочие поверхности) подвергают дезинфекции.

Лаборатория, проводящая работу с бактериофагами, должна иметь контрольные (эталонные) штаммы микроорганизмов, на которых проверяют активность бактериофагов.

## Методические приемы, используемые в микробиологических лабораториях при работе с бактериофагами

*Методика определения чувствительности бактерий к бактериофагам (определение спектра литической активности бактериофагов)*

### Основные этапы проведения тестирования

Оценка чувствительности микроорганизмов к бактериофагам включает последовательное выполнение нескольких этапов лабораторной работы:

- приготовление питательных сред;
- приготовление суспензий исследуемых микроорганизмов;
- посев микроорганизма на питательные среды и последующее нанесение бактериофагов;
- инкубация;
- учет и интерпретация результатов, формулировка заключения по чувствительности конкретного штамма микроорганизма к действию конкретного бактериофага.

## **Питательные среды**

Используются стандартные неселективные питательные среды. В зависимости от вида бактерии, выбирают питательные среды, на которых исследуемый микроорганизм через минимальное для данного вида время инкубации при оптимальной температуре дает хороший, видимый глазом рост. Питательная среда готовится из сухой среды промышленного производства в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрация агара в питательных средах должна быть в пределах 1,3–1,5%. После автоклавирования питательную среду асептически разливают в стерильные чашки Петри любого диаметра (60 – 90 – 100 мм и др.), или чашки с секторами в зависимости от объема исследования. Среда разливается в чашки слоем не менее 3 мм. Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания и подсушивания для того, чтобы хорошо впитывался фаголизат и испарился конденсат. Неиспользованные чашки с агаром хранят в условиях холодильника при +2 – +8 °С, в течение срока, разрешенного для конкретной питательной среды. Допускается использование чашек с готовой питательной средой, расфасованных в чашки производителем. Контроль качества питательных сред проводят по схеме, утвержденной в лаборатории.

## **Приготовление суспензии исследуемых штаммов микроорганизмов**

Необходимым условием для любых методов тестирования микроорганизмов является стандартизация суспензии исследуемого микроорганизма. Для определения чувствительности бактерий к бактериофагам необходимо, чтобы концентрация микроорганизмов в инокуляте составляла  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл, как и при определении чувствительности к АБП (соответствует оптической плотности 0,5–0,6 единиц по шкале МакФарланда). Приготовление инокулята осуществляется в соответствии с МУК 4.12.1890-04. Использовать инокулюм допускается в течение 15 минут после приготовления. Для посева можно использовать бульонную культуру, предварительно проверив ее на чистоту.

## **Посев бактериальной культуры на агаризованную питательную среду и нанесение бактериофага**

На сухую поверхность питательной среды инокулюм можно наносить любым способом: бактериологической петлей, пипеткой с последующем распределением

по поверхности агара шпателем или ватным тампоном. Культура может быть засеяна газоном на всю чашку или на сектор. В зависимости от объема исследования, на одну чашку Петри секторально могут быть засеяны несколько (но не более четырех) бактериальных культур.

Через несколько минут после подсыхания культуры на поверхность каждого сектора наносят капли в объеме не менее 30 мкл исследуемого жидкого препарата бактериофага; при нанесении фага не следует касаться поверхности агара. Перед отбором аликвоты бактериофага из флакона проверяют его прозрачность. Для отбора аликвоты каждый раз используют стерильные пипетки или наконечники.

Для определения чувствительности бактерий к капсульным формам бактериофага предварительно готовят жидкий образец из расчета 20 мл 0,9% стерильного раствора хлорида натрия на 1 капсулу.

При необходимости определения чувствительности к нескольким фагам капли должны располагаться на расстоянии, исключающем их слияние. Не следует переворачивать чашки, пока капли фага не впитаются в агар.

При определении чувствительности энтеробактерий одновременно к нескольким фагам, во избежание слияния зон лизиса, рекомендуется осуществлять посев тестируемой культуры в виде отдельных, не смыкающихся между собой штрихов по числу тестируемых фагов. Капля каждого фага наносится в середину отдельного штриха.

При необходимости определения чувствительности стафилококков к одному бактериофагу, допускается нанесение капли фага на чашку, используемую для определения чувствительности к антибактериальным препаратам в соответствии с МУК 4.12.1890-04, уменьшив число накладываемых дисков до 5.

## **Инкубация**

После высыхания капель (аликвоты) нанесенных бактериофагов чашки переворачивают агаром вверх (крышкой вниз) и инкубируют в термостате при 37°C или другой температуре, оптимальной для роста микроорганизма.

## **Учет и интерпретация результатов, формулировка заключения по чувствительности микроорганизма к действию конкретного бактериофага**

Первый учет результатов можно произвести уже после 6-7 часов инкубации. В экстренных случаях это позволяет сообщать о результатах чувствительности в день постановки опыта. Вторую и окончательную оценку полученных результатов проводят через 18–24 часа. Посевы просматривают и отмечают в случае высокой чувствительности микроорганизма к бактериофагу появление на месте капли фага «стерильного пятна» (другие названия: негативные колонии или четко выраженные бляшки). Как только бактериальные клетки достигают стационарной фазы, бляшки перестают увеличиваться. «Негативные колонии» могут иметь характерную для определенного фага форму (круглую, звездчатую, с четким краем, с мутной зоной по периферии и т.д.), по которой можно дифференцировать различные фаги.

Реакции лизиса (полное подавление видимого роста) учитывают невооруженным глазом при прямом освещении или под углом в 45°. Результаты лучше оценивать при дневном свете. Сомнительные или отрицательные проявления взаимодействия бактерии и фага контролируют, пользуясь ручной лупой.

При низкой активности бактериофагов или наличия феномена лизогенности изучаемого микроорганизма могут наблюдаться и другие результаты взаимодействия бактериофага с изучаемым микроорганизмом: полусливной лизис, отдельные негативные колонии и полное отсутствие лизиса.

В зависимости от полученных результатов в заключении лаборатории указывается степень чувствительности конкретного микроорганизма к действию конкретного бактериофага:

1. Исследуемый микроорганизм чувствителен к бактериофагу (название бактериофага, производитель, серия, дата выпуска/или срок годности) – в месте нанесения фага наблюдается сплошная негативная колония;
2. Исследуемый микроорганизм слабо чувствителен к бактериофагу (название бактериофага, производитель, серия, дата выпуска/или срок годности) – в месте нанесения фага наблюдаются отдельные негативные колонии фагов или рост отдельных колоний бактерий на фоне негативной колонии фага;
3. Исследуемый микроорганизм не чувствителен к бактериофагу (название бактериофага, производитель, серия, дата выпуска/или срок годности) – полное отсутствие следов лизиса.

Распространенной практикой является оценка литической активности фага по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»):

- «-» отсутствие литической активности;
- «+» – низкая активность (сплошной рост изолированных колоний бактерии на месте капли);
- «++» – зона лизиса с большим количеством колоний вторичного роста (более 15 колоний на месте капли);
- «+++» – зона лизиса с единичными колониями вторичного роста (до 15 колоний на месте капли);
- «++++» – прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

При литической активности «+++» или «++++» исследуемый штамм микроорганизма считается чувствительным к бактериофагу.

Как было отмечено, крайне важным является использование исключительно вирулентного (высокоактивного) препарата. В этой связи, решение вопроса о применении фага для лечения бактериальной инфекции должно базироваться на результатах предварительного тестирования активности препарата в лаборатории. При назначении бактериофага допускается использование препарата, обладающего литической активностью не менее «++++».

Для решения вопроса о применении препарата бактериофага в клинической практике целесообразно в заключении лаборатории указывать степень лизиса

в «крестах», а не упрощенную интерпретацию «чувствителен (S)» или «не чувствителен (R)», которая не позволяет в полной мере оценить потенциальную эффективность тестируемого препарата. Если при интерпретации результатов лаборатория использует только буквенные значения, необходимо обозначать чувствительность штамма как «S» только в случае активности фага не менее «+++».

## Контроль качества определения чувствительности

При определении чувствительности микроорганизмов к бактериофагам рекомендуется включать в исследование процедуры внутреннего контроля качества.

Достоверность результатов исследования подтверждается следующими контролями:

- Контроль питательных сред (проводится в рамках программы внутрилабораторного контроля качества)
- Контроль активности бактериофага (при определении чувствительности микроорганизмов к бактериофагам параллельно проверяется активность бактериофага на чувствительном к нему контрольном штамме из лабораторного музея контрольных штаммов). На поверхности роста микроорганизма и капли фага отмечается «сливной лизис» («негативная колония» фага или «стерильное пятно») в виде капли, хорошо видимый глазом.
- Контроль чистоты роста тестируемого штамма микроорганизма. При подзрении на смешанный рост микроорганизмов результаты оценки чувствительности к бактериофагам не учитываются. Исследование следует повторить после получения чистой культуры микроорганизма.
- Контроль на лизогенность штаммов микроорганизмов – иногда требуется контроль наличия в штаммах микроорганизма умеренных бактериофагов. Описание проведения такого контроля выходит за рамки данного документа.

## Методы определения концентрации фагов в фаголизате

Спектр возможностей лабораторий при работе с бактериофагами не ограничивается только описанным выше способом определения чувствительности бактерий к фаговым препаратам. В целях соблюдения принципа использования в лечебной практике исключительно вирулентных препаратов, в лабораторных условиях также возможно определение титра фага, характеризующего его литическую активность.

Титрование бактериофага – это определение активности бактериофага по способности различных разведений его взвеси лизировать бактериальные культуры в жидких питательных средах или образовывать негативные колонии в бактериальном газоне на плотных питательных средах.

Для выражения активности бактериофага можно пользоваться двумя показателями: количеством активных частиц бактериофага, содержащихся в 1 мл исследуемой жидкости (индекс фага), или величиной наибольшего разведения исследуемой жидкости, при котором бактериофаг проявляет свое литическое действие (титр фага).



Для титрования бактериофага в лабораторных условиях предложены различные методы, однако наибольшее распространение получили способ титрования фага в жидкой питательной среде, предложенный Аппельманом и метод агаровых слоев по Грациа:

Метод Аппельмана – определение предельного разведения взвеси бактериофага, способное вызвать лизис живых культур микроорганизмов, чувствительных к бактериофагу бактерий, в жидкой питательной среде.

Метод агаровых слоев по Грациа – определение количества негативных колоний (стерильных пятен, бляшкообразующих единиц (БОЕ)), образовавшихся на агаровой питательной среде, из определенного объема (обычно 1,0 мл) взвеси бактериофага (фаголизата) при его культивировании совместно с живыми чувствительными к бактериофагам бактериями.

## **Титрование бактериофага в жидкой питательной среде по методу Аппельмана**

Метод основан на внесении различных количеств титруемого бактериофага в бульон, засеянный одной и той же дозой микроорганизма, чувствительного к исследуемому бактериофагу, с целью получения феномена лизиса бактерий.

Титрованием фага по методу Аппельмана можно определить концентрацию бактериофага в единице объема с точностью до порядка.

Для этого готовят стерильный питательный бульон, который разливают по 4,5 мл в 12 стерильных бактериологических пробирок и ставят их в штатив в один ряд. В 1-ю пробирку стерильной пипеткой вносят 0,5 мл исследуемого фага. Содержимое пробирки перемешивают и 0,5 мл из 1-й пробирки переносят во 2-ю, хорошо перемешивают и из 2-й пробирки переносят в 3-ю и т.д. до 10-й включительно. Из 10-й пробирки 0,5 мл удаляют. 11-я и 12-я пробирки являются контрольными. Переносят жидкость из одной пробирки в другую каждый раз отдельной стерильной пипеткой. Таким образом, в 10 пробирках получают разведения бактериофага от  $10^{-1}$  до  $10^{-10}$ . Полученную величину выражают отрицательным логарифмом  $10^{-x}$ , где степень указывает разведение фага, т.е. до  $10^{-10}$  степени. Во все 10 пробирок приготовленного ряда разведений вносят по 0,2 мл 18–24-часовой бульонной культуры бактерий, чувствительных к титруемому бактериофагу.

Штатив с пробирками инкубируют в термостате при 37°C 18–20 часов.

Густота микробной взвеси, прибавляемой в пробирки с титруемым бактериофагом, существенного значения не имеет, так как в специальной серии опытов было установлено, что микробная концентрация в пределах 100 000 — 4 500 000 в 1,0 мл. не оказывает заметного влияния на результат титрования бактериофага.

Пробирка №11 – контроль роста микроорганизма. Она содержит 4,5 мл бульона и 0,2 мл бульонной культуры чувствительного микроорганизма.

Пробирка №12 – контроль стерильности питательного бульона. Она содержит 4,5 мл бульона без добавления бактериальной культуры и бактериофага.

Учет результатов производят через 18–20 часов инкубации в термостате при 37°C. Титром считают максимальное разведение бактериофага, при котором наблюдался полный лизис чувствительной к фагу культуры. Практически

это соответствует последней пробирке в ряду (от 1 до 10), в которой бульон после инкубации остается прозрачным, как в пробирке №12. Количество разведений зависит от предполагаемой концентрации фаговых частиц в исследуемой суспензии. При высокой концентрации бактериофагов и отсутствии разведения с полным лизисом чувствительной к фагу бактериальной культуры, титрование фаголизата должно быть продолжено. Метод имеет принципиальное ограничение: чувствительная к бактериофагу культура микроорганизма должна быть стабильна по данному признаку и не должна содержать устойчивых к фагу клеток, что на практике не поддается контролю.

## **Титрование бактериофага на плотной питательной среде по методу агаровых слоев по Грациа**

Более точным методом определения числа фагов в единице объема является подсчет количества образуемых ими стерильных пятен (негативных колоний или БОЕ). Метод агаровых слоев по Грациа основан на внесении различных разведений титруемого бактериофага в чувствительную бактериальную культуру и посеве смеси на плотную питательную среду с целью получения негативных колоний бактериофага. Титрованием фага по методу Грациа можно определить концентрацию бактериофага в единице объема с точностью до одной фаговой корпускулы.

Для этого готовят 1,5% питательный агар и разливают в стандартные чашки Петри слоем толщиной не менее 3 мм. Агар подсушивают 30 мин в термостате или 2–3 часов при комнатной температуре. Подготовленный агар должен быть без конденсата (с ровной сухой поверхностью), так как незначительное увлажнение может изменить количественные показатели содержания корпускул фага в исследуемой субстрате.

Отдельно готовят 0,7% питательный агар (полужидкий), разливают его в пробирки по 2,5 мл и стерилизуют обычным способом.

Для опыта требуется экспоненциально растущая бактериальная культура чувствительного к бактериофагу микроорганизма.

Далее готовят ряд последовательных десятикратных разведений (так же, как при титровании фага на жидких средах по методу Аппельмана) бактериофага. Для разведений фагов можно пользоваться стерильным бульоном или стерильным изотоническим раствором хлорида натрия.

Количество чашек Петри с агаром, пробирок с 0,7% агаром должно соответствовать числу пробирок с разведением фага.

Ход исследования: в пробирки с 0,7% питательным агаром, расплавленным на водяной бане и остуженным до температуры 45°C, добавляют по 1 мл каждого разведения титруемого фага и 0,2 мл бульонной экспоненциально растущей бактериальной культуры, чувствительной к фагу. Содержимое пробирок перемешивают, вращая пробирки между ладонями, и выливают вторым слоем в чашки Петри с 1,5% агаром. После застывания среды чашки с посевом инкубируют при 37°C на 18–24 часа.

Учитывают результаты, проводя подсчет отдельных образовавшихся негативных колоний фагов (стерильных пятен), засеянных наиболее высокими

разведениями. Полученную величину умножают на степень соответствующего разведения (выражают отрицательным логарифмом 10, где степень указывает разведение фага).

## **Другие возможные сферы применения бактериофагов в лаборатории клинической микробиологии**

Фагодифференцировка – идентификация бактерий по их чувствительности к известному фагу. Для фагодифференцировки могут быть использованы лечебные монофаги или специальные диагностические препараты. При оценке результатов следует учитывать, что если лизируемость культуры известным фагом с высокой степенью достоверности свидетельствует о её принадлежности к искомому виду, то отрицательный результат не исключает её принадлежность к нему, так как 100% фаголизирующихся штаммов определенного вида бактерий практически не существует.

В лабораториях клинической микробиологии, имеющих разрешение на работу с микроорганизмами 3–4 групп патогенности, возможно проведение фаготипирования *S.aureus* с помощью Международного набора типовых диагностических бактериофагов, который используется согласно прилагаемой инструкции.

## **Устойчивость бактериофагов к факторам окружающей среды**

По степени устойчивости к действию различных факторов внешней среды и химических веществ фаги занимают место между вирусами и неспорообразующими бактериями. Большинство фагов инактивируется при температуре выше 65–70°C. Они хорошо переносят замораживание и длительное хранение при низких температурах, а также высушивание. Фаги обладают высокой чувствительностью к кислотам (устойчивы в пределах рН от 5,0 до 8,0). Большинство из них не инактивируются холодными водными растворами глицерина и этилового спирта. На них не действуют такие ферментные яды, как цианид, фторид, динитрофенол, а также хлороформ и фенол. Ультрафиолетовые лучи и ионизирующая радиация вызывают их инактивацию, а в более низких дозах – мутации.

## **Хранение фагов**

Бактериофаги необходимо хранить при температуре от +2° до +8°C в защищенном от света месте. При длительном хранении препарата концентрация фага (титр фага) может существенно снижаться. Фаги хорошо сохраняются в запаянных ампулах и в лиофилизированном состоянии, но они легко разрушаются при кипячении, действии кислот, химических дезинфектантов, при УФ-облучении.

## **Транспортировка фагов**

Препаратов бактериофагов транспортируются при температуре от +2° до +8°C. Допускается транспортирование при температуре от +9 до +25°C не более 1 месяца.

# ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Распространенными формами препаратов бактериофагов, выпускаемых российскими производителями иммунобиологической продукции, являются жидкие лекарственные формы и таблетированные и капсульные препараты с кислотоустойчивой оболочкой.

Бактериофаги выпускаются как в виде монопрепаратов (лизирующие стафилококки, сальмонеллы, стрептококки, эшерихии, клебсиеллы, протей, псевдомонады и шигеллы), так и в виде комбинированных препаратов: поливалентных фагов и фаговых коктейлей (секстафаг, пиобактериофаг, интести-бактериофаг, колипротейный бактериофаг, бактериофаг дизентерийный поливалентный).

Препараты бактериофагов обладают рядом достоинств:

- высокоэффективные биологические препараты антибактериального действия для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, в том числе ИСМП;
- высокая специфичность, то есть их литическая активность проявляется в отношении определенного вида или рода микроорганизмов;
- при применении не нарушают нормальные биоценозы человека;
- незаменимы в случае устойчивости возбудителей инфекций, в том числе ИСМП, к АБП;
- являются самовоспроизводящимися организмами: лизис бактерии сопровождается высвобождением большого количества новых фаговых частиц, поражающих бактерии в очаге инфекции до их полной элиминации;
- могут применяться в комплексной терапии с другими лекарственными средствами, в том числе с антибиотиками;
- могут применяться при лечении дисбиозов в комплексе с препаратами, нормализующими микробиоту кишечника;
- безопасны в педиатрической практике;
- высокостабильны и могут храниться в течение достаточно длительного периода времени;
- бактериофаги могут применяться у пациентов любого возраста;
- бактериофаги свободно проникают в ткани организма человека и животного;
- совместимы с другими АБП.

Решение вопроса о применении препарата фага для лечения пациента должно приниматься лечащим врачом после получения результата исследования из лаборатории с указанием возбудителя и данных о его чувствительности к бактериофагу. Бактериофаг допустим к применению только при его высокой литической активности, гарантирующей полный лизис возбудителя в очаге инфекции.

Фаготерапию можно применять как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с другими АБП.

Спектр бактериальных инфекций, для лечения которых могут с успехом применяться бактериофаги, достаточно широк. Бактериофаги можно использовать для лечения пациентов с ИСМП различной локализации – инфекций области хирургического вмешательства, мочевыводящих путей (в т.ч. урогенитальных инфекций), нижних дыхательных путей, ЛОР-органов и других органов, и систем, а также инфекций у новорожденных и беременных [42, 48, 51, 53, 54].

Применение бактериофагов предусмотрено в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. в разделах «Профилактика острых кишечных инфекций», «Профилактика сальмонеллеза», «Профилактика брюшного тифа и паратифов», «Организация дезинфекционных мероприятий в медицинских организациях» [35].

В «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, №2045-р, предусмотрены разработка и внедрение биологических лекарственных препаратов, в том числе на основе бактериофагов, разработка регламентов применения бактериофагов в различных областях здравоохранения, усовершенствование методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний с помощью бактериофагов путем поэтапного введения препаратов бактериофагов в отраслевые стандарты в качестве противомикробных средств [36].

Использование бактериофагов в качестве антибактериальных средств предусмотрено в клинических рекомендациях «Сальмонеллез у детей», «Сальмонеллез у взрослых» «Острый синусит» [37–39].

Применение бактериофагов регламентировано также утвержденной руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 06.11.2011 «Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» [1].

Бактериофаг дизентерийный поливалентный сухой с кислотоустойчивой оболочкой включен в утвержденный постановлением Правительства РФ от 14.04.2011г. документ «О порядке и нормах обеспечения изделиями медицинского назначения, лекарственными средствами и медицинской техникой внутренних войск министерства внутренних дел Российской Федерации» [40].

К настоящему времени в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд. включена «общая фармакорейная статья Бактериофаги», являющаяся базовой для препаратов этой группы. Разработаны статьи на лечебно-профилактические бактериофаги всех группировочных наименований, которые зарегистрированы в Российской Федерации и впервые включены в действующую Государственную фармакопею Российской Федерации. Фармакопейные статьи на лечебно-профилактические бактериофаги, включенные в действующую Государственную фармакопею Российской Федерации, будут способствовать унификации требований, предъявляемых к данной группе биологических лекарственных препаратов, и повышению их качества [41].

Бактериофаги следует применять согласно инструкциям, приложенным к препаратам производителем. Дозы и способ введения зависят от характера очага

инфекции. Согласно инструкциям производителей, бактериофаги в зависимости от очага инфекции могут применяться перорально, местно в виде орошения, примочек и тампонирования, введения в полости, в мочевого пузыря через катетер, ректально и другими способами. При рецидивирующем течении заболевания возможно проведение повторных курсов лечения после обязательной предварительной оценки чувствительности возбудителя к применяемому бактериофагу.

При местном применении бактериофаги используют в виде орошения, примочек и тампонирования жидким фагом. Количество бактериофага зависит от размеров пораженного участка.

При ЛОР-инфекциях бактериофаг используют в виде полоскания, промывания, закапывания, введения пропитанных фагом турунд, оставляя их на 1 час.

При абсцессах бактериофаг вводят в полость очага после удаления гноя. Количество вводимого препарата должно быть несколько меньше объема удаленного гноя.

При комплексном лечении хронических остеомиелитов бактериофаг вводят в рану непосредственно после ее хирургической обработки.

Лечение циститов с помощью бактериофага проводят введением препарата в полость мочевого пузыря через катетер [42–44, 46, 47].

По данным различных исследований, при пероральном применении бактериофаги могут обнаруживаться в крови и моче [20]. В этой связи производители препаратов фагов рекомендуют проводить лечение инфекций с локализованными поражениями одновременно как местно, так и перорально. Согласно инструкциям производителей, бактериофаг перорально применяют для лечения урогенитальной инфекционной патологии (цистита, пиелита, пиелонефрита, эндометрита, сальпингоофорита), кишечных и других инфекций.

При кишечных инфекциях и дисбактериозе кишечника жидкий бактериофаг применяют: внутрь натощак за 1,5–2 часа до приема пищи; ректально в виде клизм. Возможно сочетание ректального (в клизмах) и перорального применения препарата.

К настоящему времени в зарубежной и отечественной медицинской и научной практике накоплен значительный опыт успешного использования фагов для терапии бактериальных инфекций [2–4, 12, 20, 45, 48–51, 53]. Недавние исследования показали эффективность применения бактериофагов при лечении вторичных инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19 [54].

Использование бактериофагов при соблюдении предложенных принципов позволяет добиться значительного терапевтического результата:

- препараты должны включать только вирулентные бактериофаги;
- фаги, входящие в препарат, должны обладать высокими показателями активности репликации;
- фаги, входящие в препарат, должны сохранять литическую активность при длительном хранении;
- фаги, входящие в препарат, не должны взаимодействовать с представителями облигатной симбиотической микробиоты человека.

Бактериофаги можно с успехом использовать с противозидемической целью для борьбы с вспышками ИСМП в медицинских организациях. Основным

источником инфекции в различных стационарах являются пациенты, с ИСМП, в связи с чем терапевтический эффект фаготерапии этих пациентов сопровождается также высокой противоэпидемической эффективностью. Это выражается в резком снижении интенсивности эпидемического процесса ИСМП, вплоть до полной элиминации возбудителя из отделения, что особенно заметно при использовании бактериофагов в условиях вспышек.

Отечественная иммунобиологическая промышленность выпускает ряд монопрепаратов бактериофагов, специфичных против конкретного возбудителя. В таблицах 3–7 представлены препараты бактериофагов с описанием их основных характеристик.

**Таблица 3. Бактериофаг стафилококковый**

<b>Название препарата</b>	<b>Бактериофаг стафилококковый</b>
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	Р №001973/01
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 20 мл или 100 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Staphylococcus</i> spp.
Показания	Лечение и профилактика инфекций, вызванных бактериями <i>Staphylococcus</i> spp. у взрослых и детей: инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; инфекции кожи, вызванные <i>Staphylococcus</i> spp.; другие заболевания, вызванные <i>Staphylococcus</i> spp.
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата <sup>1</sup>	C, D

**Таблица 4. Бактериофаг синегнойный**

<b>Название препарата</b>	<b>Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)</b>
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	P №001976/01
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 20 мл или 100 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Показания	Лечение и профилактика инфекций, вызванных бактериями <i>P. aeruginosa</i> у взрослых и детей: инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; инфекции кожи, вызванные <i>P. aeruginosa</i> ; другие заболевания, вызванные <i>P. aeruginosa</i>
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

**Таблица 5. Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный**

<b>Название препарата</b>	<b>Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный</b>
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС- 001361
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 20 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок



Название препарата	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
Показания	Лечение и профилактика инфекций, вызванных <i>K. pneumonia</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>K. rhinoscleromatis</i> у взрослых и детей: озена, склерома; заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз кишечника; воспалительные заболевания новорожденных и детей раннего возраста; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; инфекции ЛОР-органов; другие заболевания, вызванные <i>K. pneumonia</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>K. rhinoscleromatis</i>
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

Таблица 6. Бактериофаг дизентерийный поливалентный

Название препарата	Бактериофаг дизентерийный поливалентный
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛП-№(000906)-(РГ-RU)
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь и ректального введения во флаконах по 20 или 100 мл.
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Shigella flexneri</i> I–IV и VI типов и <i>Shigella sonnei</i>
Показания	Лечение и профилактика бактериальной дизентерии, вызванной <i>S. flexneri</i> I–IV и VI типов и <i>S. sonnei</i> , у взрослых и детей с одного года
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях

Название препарата	Бактериофаг дизентерийный поливалентный
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

**Таблица 7. Бактериофаг сальмонеллезный групп А,В,С,D,Е**

Название препарата	Бактериофаг сальмонеллезный групп А,В,С,D,Е
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС – 000624
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь и местного применения во флаконах по 20 или 100 мл.
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, возможен зеленоватый оттенок.
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис сальмонелл гр. А – <i>Salmonella Paratyphi A</i> ; гр. В – <i>S. Paratyphi B, S. Typhimurium, S. Heidelberg</i> ; гр. С – <i>S. Newport, S. Choleraesuis, S. Oranienburg, S. Infantis</i> ; гр. D – <i>S. Dublin, S. Enteritidis</i> ; гр. Е – <i>S. Anatum, S. Newlands</i>
Показания	Лечение и профилактика инфекций, вызванных сальмонеллами указанных серогрупп и серотипов
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

В таблицах 8–12 представлены комбинированные препараты бактериофагов.

**Таблица 8. Интестифаг®**

Название препарата	Интестифаг® раствор для приема внутрь и ректального введения
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг
	Код АТХ V03A

Название препарата	Интестифаг® раствор для приема внутрь и ректального введения
Регистрационный номер	ЛС – 001999
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь и ректального введения во флаконах по 20 мл или 100 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий: <i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров; <i>S. sonnei</i> ; <i>S. Paratyphi A</i> ; <i>S. Paratyphi B</i> ; <i>S. Typhimurium</i> ; <i>S. Infantis</i> ; <i>S. Choleraesuis</i> ; <i>S. Oranienburg</i> ; <i>S. Enteritidis</i> ; <i>E. coli</i> различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии кишечных заболеваний; <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> ; <i>Enterococcus</i> spp.; <i>Staphylococcus</i> spp.; <i>P. aeruginosa</i>
Показания	Лечение и профилактика инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных указанными возбудителями или их сочетанием
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

Таблица 9. Бактериофаг колипротейный

Название препарата	Бактериофаг колипротейный
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС- 001998
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 100 мл.
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>

Название препарата	Бактериофаг колипротейный
Показания	Лечение и профилактика инфекций, вызванных бактериями <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> и <i>E. coli</i> у взрослых и детей: кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; другие заболевания, вызванные указанными возбудителями
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

Таблица 10. Пиобактериофаг поливалентный очищенный

Название препарата	Пиобактериофаг поливалентный очищенный
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС – 002031
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 20 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Показания	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и кишечных инфекций, вызванных указанными возбудителями: кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; инфекции кожи, вызванные указанными возбудителями; другие заболевания, вызванные указанными возбудителями
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя

Название препарата	Пиобактериофаг поливалентный очищенный
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

Таблица 11. Пиофаг®

Название препарата	Пиофаг® раствор для приема внутрь, местного и наружного применения
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС- 000700
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 100 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий: <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxitoca</i>
Показания	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и кишечных инфекций, вызванных указанными возбудителями: кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; инфекции кожи, вызванные указанными возбудителями; другие заболевания, вызванные указанными возбудителями
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

Таблица 12. Секстафаг®

Название препарата	Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный)
Фармако-терапевтическая группа	МИБП – бактериофаг Код АТХ V03A
Регистрационный номер	ЛС – 001049
Форма выпуска	Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения во флаконах по 20 мл
Описание лекарственной формы	Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности, допускается зеленоватый оттенок
Специфическая направленность	Препарат вызывает специфический лизис бактерий <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Показания	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и кишечных инфекций, вызванных указанными возбудителями: инфекции ЛОР-органов; хирургические инфекции, в т.ч. инфекции в области хирургического вмешательства; инфекции мочеполовых органов; кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; инфекции кожи, вызванные указанными возбудителями; другие заболевания, вызванные указанными возбудителями
Применение, схемы и режим дозирования	Согласно инструкции производителя
Необходимое условие эффективной фаготерапии	Применение препарата с литической активностью не менее +++, предварительно подтвержденной в лабораторных условиях
Степень доказательной обоснованности рекомендаций по применению препарата	C, D

## ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс] / Компания «Консультант Плюс».
2. Асланов, Б.И. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций / Б.И. Асланов, А.В. Любимова, Л.П. Зуева // Журнал инфектологии. – 2019. – №11 (1). – С. 65-70.
3. Роль бактериофагов в эволюции штаммов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л.П. Зуева, Б.И. Асланов, А.А. Долгий, Л.В. Белова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 4(73). – С.24-29.
4. Эффективность применения бактериофагов против штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, формирующих микробные биоплёнки / Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, А.А. Долгий, С.Д. Конев, Т.А. Гришко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – №4 (77). – С. 40–44.

5. Лизогенный потенциал штаммов *Escherichia coli*, полученных в урологических стационарах Санкт-Петербурга / А.А. Долгий, Б.И. Асланов, З.П. Калинина, К.Д. Васильев, Е.А. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, №3. – С.71.
6. Алешкин, В.А. Бактериофаги в России: прошлое, настоящее и будущее / В.А. Алешкин, А.В. Алешкин, С.С. Афанасьев // Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». – Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина, 2013. – Т. I. – С. 139–144.
7. Асланов, Б.И. Бактериофаги как эффективные противозидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций / Б.И. Асланов, А.В. Любимова, Л.П. Зуева // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 65–70.
8. Асланов, Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Асланов // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2015. – № 13. – С. 106–110.
9. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5. – С. 115–118.
10. Bacteriophages for the control of *Klebsiella* outbreak in the neonatal intensive care unit / B. Aslanov, A. Lubimova, A. Dolgij, N. Pshenichnaya // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 73, Suppl. – P. 295.
11. Controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a preliminary report of efficacy / A. Wrigh [et al.] // Clinical otolaryngology. – 2009. – Vol. 34, № 4. – P. 349–357.
12. Ormälä, A.M. Phage therapy: Should bacterial resistance to phages be a concern, even in the long run? / A.M. Ormälä, M. Jalasvuori // Bacteriophage. – 2013. – Vol. 3, № 1. – e24219.
13. Информационный бюллетень №194. – Март 2012 г. – Всемирная организация здравоохранения: [Электронный ресурс] // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru> (Дата обращения: 24.02.2014).
14. Khoury, G. Misconceptions and malpractices toward antibiotic use in childhood upper respiratory tract infections among a cohort of Lebanese parents / G. Khoury, E. Ramia, P. Salameh // Eval Health Prof. – 2017:163278716686809. doi: 10.1177/0163278716686809.
15. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Дата обращения: 12.03.2022).
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last-line antibiotics are failing – ECDC, 2016. [Электронный ресурс] // URL: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/latest-line-antibiotics-are-failing> (Дата обращения: 12.03.2022).
17. Намазова-Баранова, Л.С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782.
18. Каттер, Э. Бактериофаги. Биология и практическое применение / Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. – М.: Научный мир, 2012. – 640 с.
19. Origins of highly mosaic mycobacteriophage genomes / M.L. Pedulla [et al.] // Cell. – 2003. – Vol. 113(2). – P.171–182.
20. Lu, T.K. The next generation of bacteriophage therapy / T.K. Lu, M.S. Koeris // Current Opinion in Microbiology. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 524–531.
21. The Phage Therapy Paradigm: Pret-a-Porter or Sur-mesure? / J.P. Pirnay, D. De Vos, G. Verbeke, M. Merabishvili, N. Chanishvili et al. // Pharmaceutical Research. – 2011. – v. 4. – P. 934–937.
22. Summers, W. C., Bacteriophage therapy // Annu Rev Microbiol. – 2001. – №55. – P. 437–451.
23. Brüssow, H. Phage therapy: the western perspective. In: Mc Grath S, van Sinderen D, editors. Bacteriophage: Genetics and Microbiology. Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2007. – P. 159–192.
24. Bacteriophages in medicine. In: Mc Grath S, van Sinderen D, editors. Bacteriophage: Genetics and Microbiology / A. Górski, J. Borysowski, R. Miedzobrodzki, W. Weber-Dabrowska // Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2007. – P. 125–158.
25. Асланов, Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Асланов // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2015. – № 13. – С. 106–110.
26. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5. – С. 115–118.
27. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга / А.В. Бондаренко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50, № 2–3. – С. 42–47.
28. Хайруллин, И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с помощью бактериофагов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Хайруллин Ильдар Нургалеевич. – Казань, 2003. – 19 с.
29. Каталог продукции ФГУП «НПО «Микроген»: [Электронный ресурс] // URL: <https://www.microgen.ru/products/bakteriofagi/> (Дата обращения: 12.03.2022).
30. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов / А.Ю. Зурабов, Н.Н. Каркищенко, Д.В. Попов, Е.Л. Жиленков, В.М. Попова // Биомедицина. – 2012. – №1. – С.134–138.
31. Brüssow, H. Bacteriophage-host interaction: from splendid isolation into a messy reality / H. Brüssow // Current Opinion in Microbiology. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 500–506.
32. Brüssow, H. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion / H. Brüssow, C. Canchaya, W.D. Hardt // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2004. – Vol. 68, № 3. – P. 560–602.
33. Canchaya, C. Prophage genomics / C. Canchaya, C. Proux, G. Fournous, et al. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2003. – Vol. 67, №2. – P. 238–276.
34. Canchaya, C. The impact of prophages on bacterial chromosomes / C. Canchaya, G. Fournous, H. Brüssow // Mol. Microbiol. – 2004. – Vol. 53, № 1. – P. 9–18.
35. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
36. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г.

- N2045-p. – 2017. – 13 с. URL:<http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvREd7AhpLF3ywrRRFpp.pdf> (дата обращения: 06.07.2021).
37. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у детей». – 2021. – Доступ из СПС «КонсультантПлюс». URL: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=LAW&n=403190&dst=100001,1> (дата обращения: 06.07.2021).
  38. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у взрослых». – 2021. – Доступ из СПС «КонсультантПлюс». URL:<https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=LAW&n=400361&dst=100002> (дата обращения: 06.07.2021).
  39. Клинические рекомендации «Острый синусит». – 2021. – Доступ из СПС «КонсультантПлюс». URL: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=LAW&n=394407&dst=100004> (дата обращения: 06.07.2021).
  40. Постановление Правительства РФ от 14 апреля 2011 г. N 270 «О порядке и нормах обеспечения изделиями медицинского назначения, лекарственными средствами и медицинской техникой внутренних войск Министерства внутренних дел Российской Федерации». URL: <https://mvd.consultant.ru/documents/64837> (дата обращения: 06.07.2021).
  41. Разработка фармакопейных стандартов качества на лекарственные препараты — бактериофаги / Т.М. Каргина, Е.И. Саканян, Д.С. Давыдов, Р.Л. Парфенюк // БИОпрепараты. – 2019. – № 4. – С. 233-241. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-233-241>.
  42. Парфенюк, Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. – М., 2004. – 24с.
  43. Lu, T.K. The next generation of bacteriophage therapy / T.K. Lu, M.S. Koeris // *Current Opinion in Microbiology*. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 524–531.
  44. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986 / S. Slopek [et al.] // *Archivum immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 1987. – Vol. 35, № 5. – P. 569–583. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a preliminary report of efficacy / A. Wrigh [et al.] // *Clinical otolaryngology*. – 2009. – Vol. 34, № 4. – P. 349–357.
  45. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / D.D. Rhoads [et al.] // *Wound Care*. – 2009. – Vol.18. – P. 237–243.
  46. Sulakvelidze, A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens / A. Sulakvelidze // *J Sci Food Agric*. – 2013. – Vol.93, №13. – P.3137–3146.
  47. Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects / S. McCallin [et al.] // *Virology*. – 2013. – Vol. 443, №2. – P. 187–196.
  48. Fernando, L.G. Phage Therapy in the Postantibiotic Era / L.G. Fernando, J.B. Jeremy // *Clin Microbiol Rev*. – 2019. – Vol. 32, №2. – e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
  49. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria / K.E. Kortright [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2019. – Vol. 25, №2. – P. 219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
  50. Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review / A. Petrovic Fabijan [et al.] // *Med J Aust*. – 2020. – Vol. 212, №6. – P. 279–285. doi: 10.5694/mja2.50355.
  51. Phage Therapy: The Pharmacology of Antibacterial Viruses / K. Danis- Włodarczyk, K. Dąbrowska, S.T. Abedon // *Curr Issues Mol Biol*. – 2021. – Vol. 40, №1. – P. 81–164. doi: 10.21775/cimb.040.081.
  52. Phage therapy as a revolutionary medicine against Gram-positive bacterial infections / A. Loganathan [et al.] // *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. – 2021. – Vol. 20, №1. – P. 49. doi: 10.1186/s43088-021-00141-8.
  53. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections / G.F. Hatfull, R.M. Dedrick, R.T. Schooley. // *Annu Rev Med*. – 2022. – Vol. 73, №1. – P. 197–211.
  54. Phage therapy for secondary bacterial infections with COVID-19 / N. Wu, L.K. Chen, T. Zhu // *Curr Opin Virol*. – 2022. – Vol. 52, №1. – P. 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.001>.



©Авторский коллектив  
Москва-2022; 32 стр. тираж 4 000 экз.

Издатель «Нумиком», <http://www.numikom.ru/>  
Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Ясинская.  
Отпечатано в типографии: ООО «Принт сервис групп», e-mail: 3565264@mail.ru,  
<http://www.printsg.ru/>  
105 187, г. Москва, Борисовская ул., д. 14, стр. 6

ISBN 978-5-6047817-9-1



9 785604 781791