

ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ МИКРОБИОЦЕНОЗА

Н.В. Алексанина¹, Т.И. Твердохлебова^{1,2}

¹Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Phage resistance of conditionally pathogenic intestinal microbiota bacteria in children with microbiocenosis disorders

N.V. Aleksanina¹, T.I. Tverdokhlebova^{1,2}

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель: изучение циркуляции и распространенности фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника, по отношению к отечественным препаратам бактериофагов.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое исследование фекальной микрофлоры толстой кишки у 970 детей раннего возраста на дисбактериоз. Изучена чувствительность 720 антибиотикорезистентных штаммов условно-патогенных энтеробактерий (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, коагулазоотрицательных стафилококков), выделенных от детей, к отечественным моно- и поливалентным препаратам бактериофагов (колипротейный, стафилококковый, синегнойный, бактериофаг клебсиелл пневмония очищенный, «Секстафаг», интести-бактериофаг). Определение чувствительности к бактериофагам проводили методом «стерильного пятна». Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Office Excel 2007.

Результаты. Выявлен большой процент фагорезистентных и с низкой чувствительностью к бактериофагам штаммов среди условно-патогенных бактерий (54,2%) с наибольшей циркуляцией среди коагулазоотрицательных стафилококков, протеев, клебсиелл (более 50%). Установлено значительное распространение кишечных дисбиозов у детей раннего возраста (87,5%), характеризующихся низким содержанием бифидобактерий и высоким уровнем выделения условно-патогенных энтеробактерий, в том числе в ассоциациях.

Заключение. В результате проведенных исследований выявлена значительная распространенность фагорезистентных штаммов у детей с дисбиозами, что свидетельствует о необходимости предварительного определения их чувствительности к бактериофагам для решения вопроса о возможном включении последних в систему коррекции микрофлоры кишечника.

Abstract

Objective: to study the circulation and prevalence of phage-resistant strains among opportunistic enterobacteria, isolated from children with disorders of intestinal microflora, in relation to domestic preparations of bacteriophages.

Materials and methods. A bacteriological study of the fecal microflora of the colon in 970 young children for dysbiosis was carried out. The sensitivity of 720 antibiotic-resistant strains of opportunistic enterobacteriaceae (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, coagulase-negative staphylococci) isolated from children to domestic mono- and polyvalent drugs was studied (coliprotein, staphylococcal, *Pseudomonas aeruginosa*, purified *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage, "Sextafag", Intesta bacteriophage). Determination of sensitivity to bacteriophages was carried out by the "sterile spot" method. Antibiotic sensitivity was determined by the disk diffusion method. Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Office Excel 2007 software package.

Results. A large percentage of phage-resistant strains with low sensitivity to bacteriophages was revealed among opportunistic bacteria, amounting to 54,2%, with the highest circulation among coagulase-negative staphylococci, *Proteus*, *Klebsiella* (more than 50%). A significant spread of intestinal dysbiosis was established in young children (87,5%), characterized by a low content of bifidobacteria and a high level of allocation of opportunistic enterobacteria, including in associations.

Conclusion. As a result of the studies, a significant prevalence of phage-resistant strains in children with dysbiosis was revealed, which indicates the need for preliminary determination of their sensitivity to bacteriophages in order to resolve the issue of their possible inclusion in the intestinal microflora correction system.

Ключевые слова: условно-патогенные энтеробактерии, бактериофаги, фагорезистентность, дети, микробиота толстой кишки, дисбиоз.

Введение

В современных условиях на фоне частого воздействия неблагоприятных экологических факторов и широкого распространения в повседневной практике противомикробных лекарственных средств дисбиотические нарушения микрофлоры приобретают массовый характер и выявляются у детей с периода новорожденности [1]. Сформировавшиеся нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста приводят к снижению иммунологической реактивности организма, что способствует возникновению у них различных соматических и инфекционных заболеваний, в том числе и острых кишечных инфекций [2]. В значительном проценте случаев у таких детей выделяются из кишечника условно-патогенные энтеробактерии в монокультурах или ассоциациях в количествах, превышающих допустимые нормы. Продукты метаболизма этих микроорганизмов вызывают воспалительный процесс в кишечнике, аллергизацию организма ребенка, инициируют и поддерживают дисбиотические состояния у детей [3].

В последние годы во всем мире отмечается глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам. Наряду с этим, угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности у условно-патогенных микроорганизмов. Бактерии родов *Klebsiella*, *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* обладают высокой антибиотикорезистентностью, относятся к разряду госпитальных и являются причиной хирургических и кишечных инфекций [4, 5]. В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов является использование альтернативных антибактериальных препаратов. В этой связи в качестве таких препаратов могут выступать бактериофаги. Они оказывают специфическое направленное действие, не угнетают нормальную микрофлору, не вызывают аллергических реакций, опосредованно стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета [6]. Отсутствие побочных патологических реакций на применение препаратов бактериофагов позволяет эффективно использовать их у новорожденных и детей первого года жизни [7].

В настоящее время российская медицинская промышленность выпускает препараты бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными и условно-патогенными возбудителями. Бактериофаги находят все

Key words: *opportunistic enterobacteria, bacteriophages, phage resistance, children, colon microbiota, dysbiosis.*

более широкое применение не только для профилактики и лечения острых кишечных инфекций, гнойно-септической патологии в хирургических, гинекологических, урологических стационарах, но и в последние годы — для санации кишечной микробиоты. Тем не менее, периодически появляются работы о росте изоляции условно-патогенных энтеробактерий, резистентных к бактериофагам [8, 9]. Применение бактериофагов, как и любых других антибактериальных препаратов, должно основываться на рациональных принципах. Для обеспечения такого подхода литическая активность назначаемых для лечения препаратов бактериофагов должна быть предварительно проверена в бактериологической лаборатории. Все вышеизложенное делает актуальным и целесообразным регулярный мониторинг за изменением устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Цель исследования — изучение циркуляции и распространенности фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника, по отношению к отечественным препаратам бактериофагов.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2019 г. была изучена чувствительность к отечественным препаратам бактериофагов 720 штаммов условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ), изолированных из содержимого толстой кишки детей, в количествах, превышающих допустимые нормы ($\lg 4-9$ КОЕ/г). Культуры выделены в процессе изучения кишечной микробиоты у 970 детей в возрасте от нескольких недель до трех лет, родители которых обращались в Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии для проведения анализов фекальной микрофлоры на дисбактериоз. Исследование выполнено при наличии письменного информированного согласия родителей на его проведение. Были выделены 152 штамма *Staphylococcus aureus*, 123 штамма коагулазоотрицательных стафилококков (CoS), 120 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 110 штаммов *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, 110 штаммов *E. coli* (гемолитических и лактозонегативных), 105 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Исследование микробиоты кишечника проводили с применением классических бактериологических методов [10], результаты оценивали в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-

2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Культуры были идентифицированы по типичным биохимическим признакам традиционными методами, а также с применением бактериологического анализатора Vitek-2 (bioMérieux SA, Франция) и масс-спектрометрических исследований MALDI-TOF на базе оборудования Bruker Daltonik Microflex MALDI Biotyper (Bruker, Германия). Чувствительность штаммов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04. У всех штаммов определяли чувствительность к специфическим бактериофагам методом «стерильных пятен», результаты учитывали по четырехкрестовой схеме [11]. Использовали соответствующие моно- и поливалентные бактериофаги (колипротейный, стафилококковый, синегнойный, бактериофаг клебсиелл пневмония очищенный, «Секстафаг», интести-бактериофаг) производства НПО «Микроген» (Нижний Новгород и Пермь) и «Иммуноген» (Уфа). Оценивали чувствительность энтеробактерий к фагам следующим образом: высокая (на ++++ и ++++) – полный лизис или незначительный вторичный рост, низкая (на ++ и +) – образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии, полусливной рост, отрицательный – отсутствие лизиса. Чувствительность энтеробактерий к фагам проводили одновременно со всеми образцами моно- и поливалентных препаратов бактериофагов.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программ Microsoft Office Excel 2007. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического \pm стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения распространенности кишечных дисбиозов среди детей раннего возраста, проживающих в южном регионе с высокой техногенной нагрузкой, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение степеней нарушений микробиоценоза кишечника у обследованных детей

Степень дисбиоза	Количество детей (n=970)	Частота встречаемости, % (M \pm m)
I	121	12,5 \pm 1,1
II	327	33,7 \pm 1,5
III	522	53,8 \pm 1,6
Нормобиоценоз кишечника	0	0

У всех обследованных детей выявлены бактериологические признаки дисбиоза различной тяжести. В нашем исследовании наибольший удельный вес составили дети с нарушениями микробиоценоза толстой кишки второй и третьей степени (33,7% и 53,8% соответственно), характеризующимися выделением большого количества условно-патогенных микроорганизмов, в том числе в ассоциациях, на фоне дефицита нормальной микрофлоры.

Анализ результатов исследований показал, что наиболее выраженные нарушения микробного пейзажа толстой кишки характерны для детей первого года жизни, у которых при низком содержании или отсутствии бифидобактерий в 2–3 раза чаще регистрировалась колонизация толстой кишки стафилококками, причем *S. aureus* в количественном отношении и по частоте встречаемости преобладал над *CoS*. У детей от 1 до 3 лет было выявлено высокое содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* и более низкая частота встречаемости условно-патогенных энтеробактерий и *S. aureus*. Нарушения микробиоценоза кишечника характеризовались статистически значимым от физиологической нормы ($p < 0,05$) снижением или отсутствием облигатной флоры, в основном бифидобактерий, в меньшей степени лактобактерий и типичной кишечной палочки. У всех обследованных детей количество бифидобактерий не достигало нормы ($\lg 10 - 12$ КОЕ/г фекалий), а также с высокой частотой (91,3%) в количествах $\lg 4 - 10$ КОЕ/г фекалий обнаруживались условно-патогенные микроорганизмы, как в монокультурах, так и в ассоциациях. По частоте выделения лидировали стафилококки и *K. pneumoniae*, затем следовали *P. mirabilis* и *P. vulgaris*, *E. coli* (гемолитические и лактозонегативные), *P. aeruginosa* и др. Монокультуры чаще всего были представлены *S. aureus* и *P. aeruginosa*, а микробные ассоциации *S. aureus* + *K. pneumoniae* и *S. aureus* + *P. mirabilis* или *P. vulgaris* и грибами рода *Candida*. Ассоциации из 2–3 УПЭ определены в биоценозе 29,7% детей, а из 3–4 УПЭ – у 53,8% детей. Во всех возрастных группах наблюдалось статистически значимое (на 1–2 порядка от нормы) угнетение индигенной флоры (бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью). Отмечена зависимость между уровнем обсемененности УПЭ и *S. aureus* и количественным содержанием бифидобактерий и лактобактерий. Это согласуется с данными литературы. Так, у 50% детей, по разным причинам относящимся к группам риска, нормального становления бифидофлоры не происходит. На фоне дефицита нормофлоры в фекальной микрофлоре регистрируется более высокое содержание кишечной палочки (более $\lg 8$ КОЕ/г) и часто выселяются штаммы со сниженной ферментативной

активностью (лактозонегативные и гемолитические), часто обнаруживаются грамотрицательные УПЭ, патогенные стафилококки и их ассоциации, грибы рода *Candida* с частотой 20% и более. Глубокие нарушения микрофлоры встречаются у недоношенных детей, у которых нормальный уровень бифидофлоры отмечен с частотой 11,3%, дисбиоз кишечника в 88,7% случаев [12].

Результаты изучения чувствительности 720 штаммов условно-патогенных энтеробактерий к препаратам бактериофагов, выпускаемым в нашей стране, представлены в таблице 2.

Предварительное изучение чувствительности к антибиотикам выявило высокую степень антибиотикорезистентности у данных микроорганизмов. Наиболее активными в отношении взятых в исследование культур были карбапенемы (имипенем и меропенем), аминогликозиды (амикацин и гентамицин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин) – от 87,5% до 62,2% высокочувствительных штаммов. Цефалоспорины и ингибиторозащищенные антибиотики были малоактивны или неактивны. К антибиотикам других групп культуры проявляли резистентность. 12 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* оказались мультирезистентными.

Выявлен высокий уровень фагорезистентных и с низкой чувствительностью штаммов УПЭ, который составил $43,5 \pm 1,8\%$ и $10,7 \pm 1,2\%$ соответственно. Наибольший процент фагорезистентных штаммов зарегистрирован у коагулазоотрицательных стафилококков $66,7 \pm 4,2\%$, у *P. vulgaris* и *P. mirabilis* он составил $53,6 \pm 4,8\%$, у *K. pneumoniae* – $51,7 \pm 4,6\%$ и у *P. aeruginosa* – $41,0 \pm 4,8\%$. Высокая степень чувствительности к бактериофагам выявлена среди штаммов *S. aureus* – $76,3 \pm 3,4\%$. У представителей родов *Klebsiella* и *Proteus* количество высокочувствительных штаммов было практически одинаковым и составило $34,2 \pm 4,3\%$ и $33,7 \pm 4,5\%$ соответствен-

но. У синегнойной палочки высокой чувствительностью обладали $50,5 \pm 4,9\%$ штаммов, и 49,5% проявляли низкую чувствительность или устойчивость. Количество фагорезистентных и с низкой чувствительностью штаммов *E. coli* (лактозонегативных и гемолитических) составило 48,2%. Диапазон высокой степени чувствительности к препаратам бактериофагов для всех изученных штаммов составил от 21,1% до 76,3%, низкой – от 4,6% до 14,1%. Резистентность к бактериофагам определялась в 19,1 – 66,7% случаев.

В результате оценки фагорезистентности *Staphylococcus* spp. установлена широкая распространенность устойчивости среди непатогенных стафилококков, в то время как *S. aureus* проявлял наиболее высокую чувствительность к бактериофагам. Так, среди CoS доля штаммов, устойчивых к фагам или с низкой чувствительностью к ним, была в среднем в 2–3 раза больше, чем у *S. aureus*, и составила 78,9%. Факт устойчивости к фагам у CoS является ожидаемым и объяснимым, так как лечебные препараты бактериофагов создавались с учетом литической активности в отношении прежде всего *S. aureus*. Чаще всего изоляция фагорезистентных штаммов условно-патогенных бактерий регистрировалась в микробных и грибково-микробных ассоциациях, что особенно характерно для клебсиелл, кишечных палочек и протеев, у которых из ассоциаций выделялось в 1,5–3 раза больше фагорезистентных культур ($p < 0,05$). В последние два года (2018–2019 гг.) штаммы большинства исследованных УПЭ, за исключением *K. pneumoniae*, были резистентны к препарату «Секстафаг» (г. Пермь), тогда как были чувствительными к другим препаратам моно- и полифагов. Длительная циркуляция фагорезистентных штаммов в микробиоте кишечника, вероятно, инициирует и поддерживает продолжительность дисбиотических нарушений у детей. Большой процент фагорезистентных штаммов среди условно-

Таблица 2

Чувствительность к бактериофагам условно-патогенных бактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника (M+ m)

Культура	n	Степень чувствительности к бактериофагам, %		Резистентность к бактериофагам, %
		Высокая	Низкая	
<i>S. aureus</i>	152	$76,3 \pm 3,4$	$4,6 \pm 1,7$	$19,1 \pm 3,2$
Стафилококки коагулазоотрицательные (CoS)	123	$21,1 \pm 3,7$	$12,2 \pm 2,9$	$66,7 \pm 4,2$
<i>K. pneumoniae</i>	120	$34,2 \pm 4,3$	$14,1 \pm 3,2$	$51,7 \pm 4,6$
<i>P. vulgaris</i> и <i>P. mirabilis</i>	110	$33,7 \pm 4,5$	$12,7 \pm 3,2$	$53,6 \pm 4,8$
<i>E. coli</i> (лактозонегативные, гемолитические)	110	$51,8 \pm 4,8$	$13,6 \pm 3,3$	$34,6 \pm 4,5$
<i>P. aeruginosa</i>	105	$50,5 \pm 4,9$	$8,5 \pm 2,7$	$41,0 \pm 4,8$
Всего	720	$45,8 \pm 1,9$	$10,7 \pm 1,2$	$43,5 \pm 1,8$

патогенных бактерий, циркулирующих в Южном регионе, может быть связан либо со сменой доминирующих штаммов возбудителей, либо же с их отсутствием на производствах бактериофагов.

Заключение

В результате проведенных исследований у детей раннего возраста выявлен высокий уровень распространенности дисбиотических нарушений, в 87,5% случаев соответствующий II и III степени. Нарушения микрофлоры характеризовались низким содержанием, прежде всего, бифидобактерий и большим процентом (91,3%) выделения УПЭ, в том числе и в ассоциациях. Установлена значительная распространенность фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от детей с нарушенным микробиоценозом толстой кишки. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости предварительного определения чувствительности УПЭ к бактериофагам для решения вопроса о возможном применении фаготерапии. Полученные данные не являются стабильными и могут изменяться в зависимости от частоты использования антимикробных препаратов и от изучаемого региона.

Литература

1. Алексанина, Н.В. Динамика параметров микробиоценоза кишечника детей на протяжении первого года жизни в зависимости от характера вскармливания / Н.В. Алексанина, Т.И. Твердохлебова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 1. — С. 156–158.
2. Микробиоценозы и здоровье человека / под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, М.И. Караулова. — М.: Династия, 2015. — 548 с.
3. Завгородняя, Е.Ф. Особенности пейзажа условно-патогенных бактерий в составе кишечной микробиоты детей в зависимости от возраста и средовых факторов / Е.Ф. Завгородняя // Педиатрия им Г.Н. Сперанского. — 2017. — Т. 96, № 6. — С. 81–87.
4. Егорова, С.А. Этиологическая значимость условно-патогенных энтеробактерий при острых кишечных заболеваниях и дисбиотических состояниях кишечника / С.А. Егорова, М.А. Макарова, Л.А. Кафтырева // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, № 2. — С. 181–184. — DOI: <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-181-184>.
5. Козлова, Н.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре / Н.С. Козлова, Н.Е. Баранцевич, Е.П. Баранцевич // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 79–84. — DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>.
6. Дроздова, О.М. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие / О.М. Дроздова, Е.Б. Брусина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 5. — С. 20–24.
7. Ворошилова, Н.Н. Эпидемиологическая и клиническая эффективность препаратов бактериофагов при лечении и профилактике инфекционных заболеваний / Н.Н. Ворошилова [и др.] // Материалы научной конференции «Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов». — Пермь, 2009. — С. 91–94.
8. Оришак, Е.А. Антибиотикорезистентность и фагорезистентность условно-патогенной микрофлоры при дисбактериозе толстого кишечника / Е.А. Оришак, А.Г. Бойцов, Л.Ю. Нилова // Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. — 2008. — № 4 (29). — С. 167–170.
9. Алексанина, Н.В. Изучение чувствительности к бактериофагам условно-патогенных бактерий, выделенных от детей раннего возраста / Н.В. Алексанина // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Специальный выпуск. — С. 62–63.
10. Бондаренко, В.М. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007. — 86 с.
11. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике : федеральные клинические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. — М., 2014. — 39 с.
12. Печкуров, Д.В. Микробиота кишечника у детей : от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний / Д.В. Печкуров [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13, № 4. — С. 377–383. — DOI: <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v13i4.1611>.

References

1. Aleksanina N.V. Dynamics of parameters of intestinal microbiocenosis in children during the first year of life depending on the nature of feeding / N.V. Aleksanina, T.I. Tverdokhlebova // Pediatrics. G.N. Speransky. — 2016. — T.95, No. 1. — S. 156-158.
2. Microbiocenoses and human health / Ed. Aleshkina V.A. Afanasyeva S.S., Karaulova M.I. — M.: Publishing house "Dynasty", 2015. — 548 p.
3. Zavgordnyaya E.F. Features of the landscape of opportunistic bacteria in the intestinal microbiota of children depending on age and environmental factors / E.F. Zavgordnyaya // Pediatrics named after G.N. Speransky. — 2017. — T. 96, No. 6. — S. 81-87.
4. Egorova S.A. The etiological significance of opportunistic enterobacteriaceae in acute intestinal diseases and intestinal dysbiotic conditions / S.A. Egorova, M.A. Makarova, L.A. Kafytyreva // Infection and Immunity. — 2011. — T. 1, No. 2. — S. 181-184. DOI: <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-181-184>.
5. Kozlova N.S. Antibiotic sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital / N.S. Kozlova, N.E. Barantsevich, E.P. Barantsevich // Infection and immunity. — 2018. — T.8, No. 1. — P. 79-84. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>.
6. Drozdova O.M. The use of bacteriophages in epidemiological practice: a look through a century / O.M. Drozdova, E.B. Brusina // Epidemiology and infectious diseases. — 2010. — No. 5. — P.20-24.
7. Voroshilova N.N. Epidemiological and clinical efficacy of bacteriophage preparations in the treatment and prevention of infectious diseases / N.N. Voroshilov, T.B. Kazakova, G.G. Bogovazova, E.V. Aferova, S.S. Usmanova // Proceedings of the scientific conference "Creation and prospects for the use of medical immunobiological drugs." Perm, 2009. — S. 91–94.
8. Orishak E.A. Antibiotic resistance and phage resistance of conditionally pathogenic microflora in colonic dysbiosis / E.A. Orishak, A.G. Boytsov, L.Yu. Nilova // Epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases. — 2008. — No. 4 (29). — S. 167-170.
9. Aleksanina N.V. Study of susceptibility to bacteriophages of opportunistic bacteria isolated from young children / N.V.,

Aleksanina // / Infection and immunity. – 2014. – Special issue. – S. 62-63.

10. Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Microbiological diagnosis of intestinal dysbiosis. Guidelines. М.: НИИМ им. Н.Ф. Гамалеи RAMS, 2007.86 p.

11. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A., Boytsov A.G., Akimkin V.G., Dolgiy A.A., Brusina E.B., Drozdova O.M. Rational use of bacteriophages in medical and anti-

epidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014.39p.

12. Pechkurov D.V., Turti T.V., Belyaeva I.A., Tyazheva A.A. Intestinal microbiota in children: from prevention of developmental disorders to prevention of non-infectious diseases / D.V. Pechkurov, T.V. Turti, I.A. Belyaeva, A.A. Tyazheva // Pediatric Pharmacology. – 2016. – Т.13, No. 4. – S. 377-383. DOI: <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v13i4.1611>.

Авторский коллектив:

Алексанина Наталья Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.б.н.; тел.: 8(863)234-70-55, e-mail: nataly10_09@mail.ru

Твердохлебова Татьяна Ивановна – директор Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии; доцент кафедры эпидемиологии Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(863)234-79-73, e-mail: niimicrodouble@yandex.ru