



ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Л.А. Гумбатова¹, Е.В. Лебедева², Т.А. Сергеева^{1,2,3}, Б.И. Асланов¹, С.А. Гордеева^{1,2}, Д.А. Гусев^{2,4}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Possibilities of rational application of bacteriophages in the therapy of infections caused by polyresistant strains of *Klebsiella pneumoniae*

L.A. Gumbatova¹, E.V. Lebedeva², T.A. Sergeeva^{1,2,3}, B.I. Aslanov¹, S.A. Gordeeva², D.A. Gusev^{2,4}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

⁴National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вопрос борьбы с устойчивостью к антимикробным препаратам актуален на протяжении нескольких десятилетий, так как арсенал эффективных антибиотиков, применимых при инфекционных заболеваниях, значительно уменьшается, а разработка новых антибактериальных препаратов существенно затруднена и дорогостояща. В то же время ведется обсуждение возможности широкого применения бактериофагов в условиях стационаров.

Цель: оценка чувствительности к бактериофагам госпитальных штаммов *K.pneumoniae*, выделенных от пациентов, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Материалы и методы: выполнено определение активности препаратов бактериофагов «Секстафаг» (серии p158, p220, p242), «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии y04, y07, y10, y16), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии y10, y291022) (производитель: АО НПО «Микроген», г. Москва) путем приготовления суспензий микроорганизмов, их посева на питательные среды с последующим нанесением бактериофагов, учетом и интерпретацией результатов.

Результаты: большинство полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* показало чувствительность к представленным препаратам бактериофагов, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных антибактериальных средств для лечения данных групп пациентов.

Заключение: представленные результаты исследования показали, что госпитальные поли- и панрезистентные штаммы *K. pneumoniae* чувствительны к препаратам моно- и поливалентных бактериофагов, что можно рассматривать как потенциальную аль-

Abstract

The issue of combating antimicrobial resistance has been relevant for several decades, since the arsenal of effective antibiotics used in infectious diseases is significantly reduced, and the development of new antibacterial drugs is significantly difficult and expensive. At the same time, the possibility of widespread use of bacteriophages in hospital settings is being discussed.

Goal. Evaluation of the sensitivity to bacteriophages of hospital strains of *K.pneumoniae* isolated from patients in the departments of surgery and intensive care and intensive care of the Structure Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P.Botkin.

Materials and methods. The activity of bacteriophage preparations "Sextafag" (series p158, p220, p242), "Klebsiell polyvalent bacteriophage" (series y04, y07, y10, y16), "Polyvalent Pyobacteriophage purified" (series y10, y291022) (Manufacturer: NPO Microgen JSC, Moscow) was determined by preparing suspensions of microorganisms, their sowing on nutrient media with subsequent application of bacteriophages, taking into account and interpreting the results.

Results. The majority of polyresistant *K.pneumoniae* strains showed sensitivity to the presented bacteriophage preparations, which allows them to be considered as additional antibacterial agents for the treatment of these groups of patients.

Conclusion. The presented results of the study showed that hospital poly- and pan-resistant strains of *K.pneumoniae* are sensitive to preparations of mono- and polyvalent bacteriophages, which can be considered as a potential alternative in conditions of antibiotic resistance. The study did not reveal a link between the antibiotic resistance profile of the culture and sensitivity to bacteriophages.

тернативу в условиях антибиотикорезистентности. В ходе исследования не было выявлено связи между профилем антибиотикорезистентности культуры и чувствительностью к бактериофагам.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, фагочувствительность, вирулентные формы.

Введение

Глобальная тенденция к росту антибиотикорезистентности микроорганизмов представляет первоочередную проблему современного здравоохранения. Одна из причин роста резистентности — бесконтрольное использование антибактериальных препаратов в период пандемии COVID-19. Инфекционный стационар зачастую является не первой «остановкой» на этапе лечения больных, что предполагает занесение иных штаммов микроорганизмов, усугубляя микробиологический пейзаж отделений, увеличивает процент резистентности, еще более значительно затрудняет подбор эффективной эмпирической антибактериальной терапии. В частности, угрозой представляет стремительное ухудшение чувствительности внутрибольничных штаммов микроорганизмов к препаратам резервного ряда. Ведущими в темпах роста антибиотикорезистентности являются *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Продукция карбапенемаз является основным и наиболее эффективным механизмом устойчивости энтеробактерий к карбапенемам.

Вопрос борьбы с устойчивостью актуален на протяжении нескольких десятилетий, так как арсенал эффективных антибиотиков, применимых при инфекционных заболеваниях, значительно уменьшается, а разработка новых антибактериальных препаратов существенно затруднена и дорогостояща. В то же время ведется обсуждение возможности широкого применения бактериофагов в условиях стационаров.

Трудности применения бактериофагов обусловлены необходимостью определения их литической активности в отношении данного штамма, оценку которой проводят в бактериологических лабораториях. Эмпирическая терапия данными препаратами не применима.

Бактериофаги, как и антибиотики, влияют на эволюцию микроорганизмов. Нерациональная фаготерапия ведет к формированию вирулентных госпитальных штаммов и способна еще более усугублять профиль резистентности к антибиотикам. Препараты бактериофагов имеют ряд преимуществ, которые делают их особенно актуальными в эру антибиотикорезистентности: вы-

Key words: bacteriophages, antibiotic resistance, phage sensitivity, virulent forms.

сокая специфичность; при применении не нарушают нормальные биоценозы человека, являются самовоспроизводящимися организмами; могут применяться в комплексной терапии с другими антибактериальными средствами [8]; безопасны в педиатрической практике; высокостабильны; могут применяться у пациентов любого возраста, включая новорожденных детей и беременных женщин.

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о чувствительности к бактериофагам госпитальных поли- и панрезистентных изолятов бактерий.

Цель исследования — оценка чувствительности к бактериофагам госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии Клинической инфекционной больницы (КИБ) им. С.П. Боткина; оценка возможности дальнейшего использования препаратов бактериофагов в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина как средств борьбы с внутрибольничными инфекциями.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе бактериологической лаборатории КИБ им. С.П. Боткина. Использовались биоматериалы (венозная кровь, мокрота, моча, отделяемое пролежней), полученные от 25 больных, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии. Все пациенты отличались по характеру патологии: сепсис, уросепсис, пневмония, COVID-19, ВИЧ, пролежни.

Оценка чувствительности микроорганизмов к бактериофагам включала последовательное выполнение нескольких этапов.

Идентификацию микроорганизмов до вида проводили методом MALDITOF масс-спектрометрии VITEK MS (BioMerieux, Франция). Рекомендуемые значения Score $\geq 99,9\%$ были использованы в качестве критерия надежной идентификации.

Для оценки чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к бактериофагам использовался агар Мюллера — Хинтон. Для приготовления инокулюма использовался метод прямого суспензирования колоний исследуемых микроорганизмов

в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке $1-2 \times 10^8$ /мл. Инокулом наносили с помощью пипетки на поверхность питательной среды и распределяли шпателем. После подсыхания на культуры наносили капли всех исследуемых препаратов бактериофагов, отступая расстояние во избежание слияния фагов. Инкубация происходила при температуре 37°C. Учет результатов производился через 6–7 ч и 18–24 ч инкубации. Реакции лизиса учитывали невооруженным глазом при прямом освещении или под углом в 45°.

Литическая активность фага оценивалась по пятибалльной шкале (по количеству «крестов») (табл. 1)

Таблица 1

Литическая активность фага по пятибалльной шкале

Степень лизиса	Интерпретация результата
–	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, что дает основание для назначения бактериофага с лечебной целью.

Выявление генов, кодирующих карбапенемазы, проводили с использованием наборов с гибридизационнофлуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MDR MBLFL» (IMP, NDM, VIM), «АмплиСенс® MDR KPC/OXA48FL» (KPC, OXA48), «АмплиСенс® MDRAbOXAFL» (OXA23, OXA40, OXA58) производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Выполнено определение активности препаратов бактериофагов «Секстафаг» (серии p158, p220, p242), «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии y04, y07, y10, y16), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии y10, y291022) (Производитель: АО НПО «Микроген», г. Москва).

Результаты исследования и обсуждение

Большой вклад в проблему устойчивости бактерий внесла пандемия COVID-19, в период которой частота использования антибиотиков значительно

превышала частоту присоединения бактериальной инфекции.

Возможность самостоятельного безрецептурного приобретения антибактериальных препаратов пациентами, нерациональное назначение данных лекарственных средств медицинскими работниками амбулаторных и стационарных звеньев системы здравоохранения привели к увеличению доли резистентных штаммов микроорганизмов.

Анализ в динамике изменений чувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина за период с 01.2022 по 01.2023, показал значительное увеличение доли полирезистентных штаммов с различными генами резистентности (CARB, NDM, OXA-48 и др.), в том числе с появлением штаммов, устойчивых к антибиотикам резервного ряда. Если в отношении большинства грамположительных бактерий еще есть ряд действующих препаратов, то среди грамотрицательных микроорганизмов, таких как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, растет доля панрезистентных культур.

В таблице 2 приведены сравнительные данные по использованию антибактериальных препаратов в КИБ им. С.П. Боткина с 2019 по 2022 г. Значительно возросло использование препаратов резервной группы (тигеклицин, меропенем, ванкомицин, полимиксин, колистиметат натрия), что связано со следующими факторами: в периоды закрытия других стационаров, принимающих пациентов с инфекцией COVID-19, КИБ им. С.П. Боткина остается единственным медицинским учреждением по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, ответственным за лечение больных с этой нозологией; непрерывно увеличивается количество заносов полирезистентных микроорганизмов пациентами, доставляемыми из других стационаров, что диктует необходимость ведения этиотропной терапии как стартовой; коморбидность больных также требует назначения препаратов резервной группы. Все перечисленное значительно увеличивает потребление антибактериальных препаратов в стационаре.

Штаммы *K. pneumoniae* — наиболее частые возбудители внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина. Показатель летальности среди пациентов с выделенной из биологического материала *K. pneumoniae* составляет 8,87 на 100 пациентов (расчет по данным с 01.2022 г. по 01.2023 г. на базе электронной платформы amrcloud.net).

В связи с быстрым ростом антибиотикорезистентности и увеличением интенсивности циркуляции полирезистентных штаммов возник вопрос об оценке перспектив применения бактериофагов для борьбы с такими микроорганизмами. Для

Таблица 2

Использование антибактериальных препаратов в КИБ им. С.П. Боткина за период с 2019 по 2022 г.

Наименование, дозировка, фасовка	Расход по годам/шт				
	2019	2020	2021	2022	2023
Амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг + 200 мг № 5 (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы)	3970	3415	4702	12937	9519
Ампициллин + Сульбактам 1000 мг + 500 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	700	0	1850	560	1000
Цефтриаксон 1000 мг № 50 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	361470	264650	241626	307891	550000
Азитромицин 500 мг № 3 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)	6770	17275	9172	7203	3240
Ванкомицин 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь, флаконы)	5830	7130	11135	18341	5223
Меропенем 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы)	6139	9750	17725	18965	31398
Биапенем 600 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	0	0	0	205	288
Азтреонам 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	0	161	665	837	866
Тигециклин 50 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	90	1760	2330	2615	1664
Полимиксин В 50 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инъекций, флаконы)	170	1727	1473	1086	991
Колистиметат натрия 80 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, флаконы)	200	0	1203	2619	1263
Колистиметат натрия 160 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, флаконы)	0	0	0	220	286
Цефтазидим + Авибактам 2000 мг + 500 мг № 10 (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	0	30	32	32	27

анализа фагочувствительности внутрибольничных штаммов *K. pneumoniae* были выбраны отделения реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина. Следует отметить, что в настоящее время отсутствует серийное производство препаратов бактериофагов с возможностью применения в отношении *A. baumannii*, являющегося одним из ведущих возбудителей сепсиса в стационарах.

На рисунках 1 и 2 представлены антибиотикограммы, отражающие чувствительность культур *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам за периоды 01.2022 – 05.2022 и 08.2022 – 01.2023. В данный анализ были включены культуры, выделенные из венозной крови пациентов. Количество культур за анализируемые периоды составляло 55 и 321 соответственно. Наглядно представлен рост резистентности к таким препаратам, как колистиметат натрия, меропенем, являющимся препаратами резервного ряда в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Также прослеживается тенденция к увеличению частоты выявления у пациентов штаммов *K. pneumoniae* (рост с 55 штаммов за период с 01.2022 по 05.2022 до 321 за период с 08.2022 по 01.2023).

Исследование эффективности препаратов бактериофагов проводилось в бактериологической лаборатории КИБ им. С.П. Боткина. В анализ включены 27 культур *K. pneumoniae* – 26 культур, выделенных от пациентов из ОРИТ, и 1 культура из хирургического отделения стационара. Выделено 6 культур из крови, 9 культур из мокроты, 8 культур из мочи, отделяемое пролежней – 1 культура, гнойный экссудат из раневого отделяемого – 1 культура.

У 85,2% изученных изолятов были выявлены гены карбапенемаз: ОХА-48 (55,5%), КРС (18,5%), NDM (63%), VIM (3,7%); у 3,7% карбапенемрезистентных изолятов гены карбапенемаз не были выявлены и карбапенемрезистентность была обусловлена, вероятнее всего, снижением проницаемости клеточной стенки.

Определялась литическая активность как монопрепаратов бактериофагов – «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии у04, у07, у10, у16), специфичных в отношении *K. pneumoniae*, так и поливалентных препаратов, активных в отношении нескольких видов микроорганизмов – «Секстафаг» (серии п158, п220, п242), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии у10,

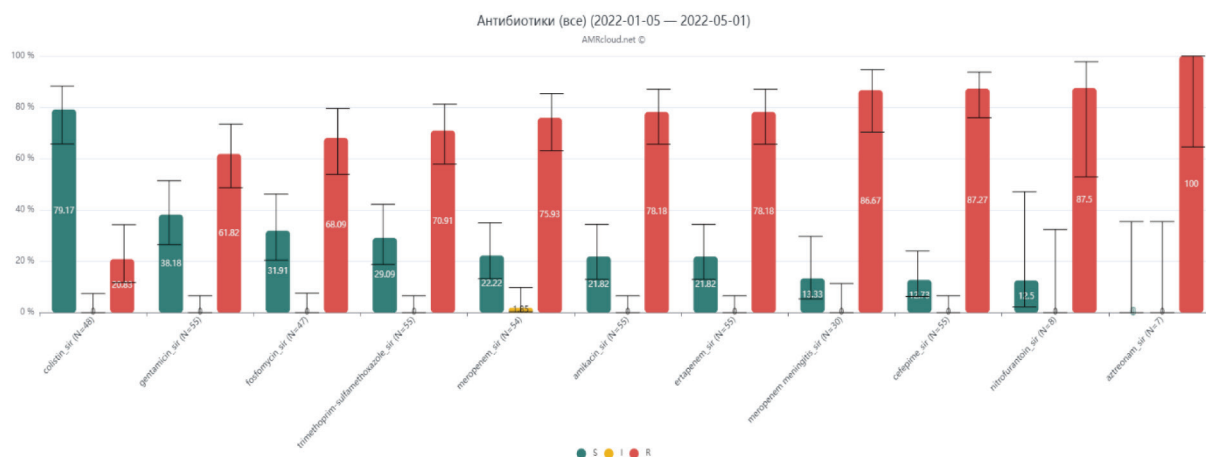


Рис. 1. Чувствительность культур *K. pneumoniae*, выделенных из венозной крови пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина за период 05.01.2022 — 01.05.2022. Источник: amrcloud.net

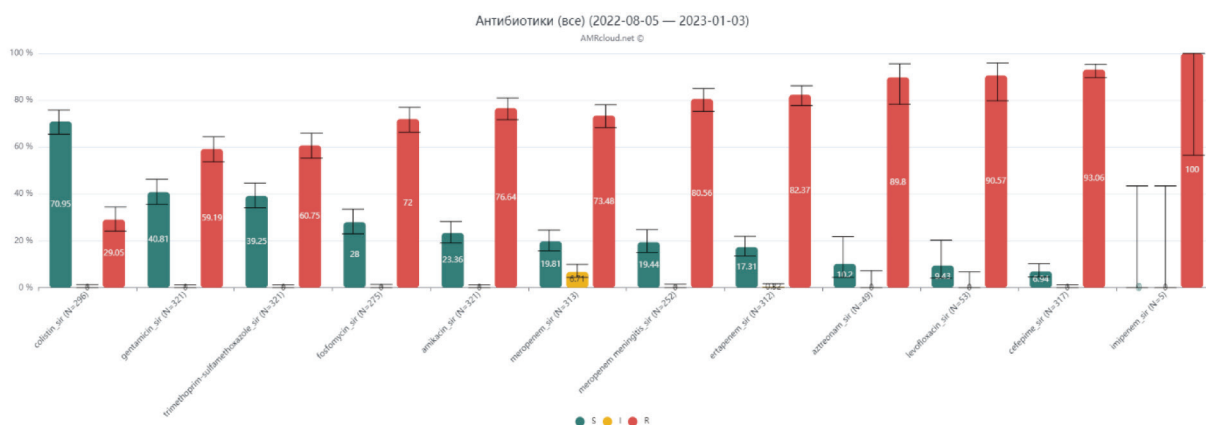


Рис. 2. Чувствительность культур *K. pneumoniae*, выделенных из венозной крови пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им.С.П.Боткина за период 05.08.2022 — 03.01.2022. Источник: amrcloud.net

у291022) (Производитель: АО «НПО «Микроген», г. Москва) (табл. 3) [2].

Ряд исследованных полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* показал чувствительность к протестированным препаратам бактериофагам, что может потенциально рассматриваться как дополнительный к антибиотикам ресурс в лечении инфекций у данных групп пациентов.

Особый интерес может представлять вопрос о применении в практике адаптированных бактериофагов. Известно, что при исходной степени лизиса «+» и «++» методом селективной адаптации возможно увеличение активности препарата бактериофага до степени «+++» и «++++». Такой подход может повысить число фагочувствительных штаммов микроорганизмов до 40%, что дает возможность получения препаратов фагов, созданных с учетом фагорезистентности культур, выделенных в конкретном лечебном учреждении. Взаимосвязь между терапевтической эффективностью и степенью адаптации фагов продемонстрирована неоднократно.

Указание серии при назначении препаратов бактериофагов играет важную роль и определяет эффективность фаготерапии, так как при анализе фагочувствительности препараты разных серий одной группы показали разную литическую активность.

В процессе исследования препараты применялись *in vitro*, без использования их в терапии пациентов.

Заключение

Проблема неуклонного роста устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии не теряет своей актуальности. Выборочные исследования по оценке эффективности препаратов бактериофагов производятся постоянно, однако данный вид терапии инфекционных заболеваний все еще не получил широкого распространения в медицинских организациях. Вместе с тем, необходимо отметить, что назначение бактериофагов в терапии и экстренной профилактике [12] инфекционных заболеваний отмечено в ряде клинических

Таблица 3

Литическая активность препаратов бактериофагов в отношении выделенных штаммов *K. pneumoniae*

Кровь венозная (6 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	1	1
	xx	1	2	1
	xxx	1	0	0
	xxxx	0	0	0
Мокрота (9 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	6	5
	xx	0	1	2
	xxx	0	0	1
	xxxx	0	1	0
Моча (8 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	5	3
	xx	0	2	2
	xxx	0	1	2
	xxxx	0	0	0
Пунктат пролежней (1 исследуемая культура)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	0	0
	xx	0	1	0
	xxx	0	0	1
	xxxx	0	0	0
Гнойное отделяемое (1 исследуемая культура)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	0	0
	xx	0	1	1
	xxx	1	0	0
	xxxx	0	0	0

рекомендаций Министерства здравоохранения РФ (острый синусит [11], сальмонеллез у взрослых [12] и детей [13]), СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [14] и др.

Представленные результаты исследования показали, что ряд госпитальных поли- и панрезистентных штаммов *K. pneumoniae* чувствительны к препаратам моно- и поливалентных бактериофагов, что можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам в условиях глобальной резистентности к антимикробным препаратам. При этом для достижения должного результата от терапии недопустимо использование умеренных бактериофагов. Применимы только вирулентные формы [1] в связи с высоким риском горизонтального переноса генетических детерминант патогенности бактерий. Таким образом, обязательным

условием эффективности фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя с обязательным указанием производителя и номера серии препарата в условиях бактериологической лаборатории, не допуская эмпирического назначения препаратов бактериофагов.

В ходе исследования не выявлена связь между профилем антибиотикорезистентности культуры и чувствительностью к бактериофагам: наблюдалось отсутствие литической активности бактериофагов в отношении штаммов без генов резистентности, в то же время отмечалась активность в отношении панрезистентных культур.

Литература

1. 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. — № 11 (1). — С. 65–70.

2. Асланов, Б.И. Бактериофаги — эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Асланов // Медицинский совет. — 2015. — № 13. — С. 106–110.

3. Ильина, Т.С. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов / Т.С. Ильина, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2019. — № 37 (3). — С. 103–112.

4. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике : методические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. — М.: Нумиком, 2022. — 32 с.

5. Гордина, Е.М. Антибактериальное и антибиопленочное действия бактериофагов в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией / Е.М. Гордина, С.А. Божкова, Л.Н. Смирнова // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — № 1. — С. 59–63.

6. Купцов, М.С. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESKAPE / М.С. Купцов, М.А. Корниенко, Р.Б. Городничев // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2020. — № 3. — С. 19–26.

7. Алешкин, А.В. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи / А.В. Алешкин, Е.П. Селькова, О.Н. Ершова // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2018. — № 3(2). — С. 66–74.

8. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses / Warren P. Herridge, Preetha Shibu, Jessica O'Shea // J Med Microbiol. — 2020; 69(2):176–194.

9. Antibacterial Efficacy of Lytic Bacteriophages against Antibiotic-Resistant *Klebsiella* / M. Khajeh Karamoddini, B. S. Fazli-Bazzaz, F. Emamipour, // ScientificWorldJournal. — 2011; 11: 1132–1340.

10. Therapeutic Bacteriophages for Gram-Negative Bacterial Infections in Animals and Humans / Panagiotis Zagaliotis, Jordyn Michalik-Provasek, Jason J. Gill // Pathog Immun. — 2022; 7(2): 1–45.

11. Клинические рекомендации «Острый синусит», 2021 г. — <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>

12. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у взрослых», 2021 г. — https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700_2

13. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у детей», 2021 г. — <https://diseases.medelement.com/disease/сальмонеллез-у-детей-кр-рф-2021/17064>

14. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года) // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?ysclid=m144ofjldu323416537> (дата обращения: 20.03.2024)

15. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* / Omid Gholizadeh, Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, Mahdi Tat, Reza Ranjbar, Ruhollah Dorostkar // Virology Journal — 2024; 21:191.

References

1. B.I. Aslanov, A.V. Lyubimova, L.P. Zueva Bacteriophages as effective anti-epidemic agents for stopping outbreaks of nosocomial infections. / B.I. Aslanov, A.V. Lyubimova, L.P. Zueva // Journal of Infectology. — 2019; 11(1): 65-70.

2. B.I. Aslanov Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance./ B.I. Aslanov // Medical Council. — 2015; 13: 106-110.

3. T.S. Ilyina, E.R. Tolordava, Yu.M. Romanova A look at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. [Text] / T.S. Ilyina, E.R. Tolordava, Yu.M. Romanova // Molecular genetics, microbiology and virology. — 2019; 37(3):103112

4. Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G. Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice. Methodological recommendations. / Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G. — . — Moscow: "Numikom", 2022 — 32 p.

5. E.M. Gordina, S.A. Bozhkova, L.N. Smirnova. Antibacterial and antibiofilm actions of bacteriophages against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with orthopedic infection./ E. M. Gordina, S. A. Bozhkova, L.N. Smirnova // Pacific Medical Journal. — 2023; (1):59-63.

6. The effectiveness of bacteriophage preparations against pathogens of the ESKAPE group / M.S. Kuptsov, M.A. Kornienko, R.B. Gorodnichev, // Bulletin of the Russian State Medical University. — 2020; (3): 19-26.

7. A.V. Aleshkin, E.P. Selkova, O.N. Ershova The concept of personalized phage therapy for patients in the intensive care unit suffering from infections associated with the provision of medical care. / A.V. Aleshkin, E.P. Selkova, O.N. Ershova // Fundamental and clinical medicine. — 2018; 3(2):66-74 .

8. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses / Warren P. Herridge, Preetha Shibu, Jessica O'Shea, // J Med Microbiol. — 2020; 69(2):176-194.

9. Antibacterial Efficacy of Lytic Bacteriophages against Antibiotic-Resistant *Klebsiella* / M. Khajeh Karamoddini, B. S. Fazli-Bazzaz, F. Emamipour, // ScientificWorldJournal. — 2011; 11:1332–1340.

10. Therapeutic Bacteriophages for Gram-Negative Bacterial Infections in Animals and Humans / Panagiotis Zagaliotis, Jordyn Michalik-Provasek, Jason J. Gill // Pathog Immun.. — 2022; 7(2):1-45.

11. Clinical guidelines "Acute sinusitis", 2021. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>

12. Clinical guidelines "Salmonellosis in adults", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700_2

13. Clinical guidelines "Salmonellosis in children", 2021. <https://diseases.medelement.com/disease/сальмонеллез-у-детей-кр-рф-2021/17064>

14. On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (as amended on May 25, 2022) // Electronic fund of legal and regulatory technical documents URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?ysclid=m144ofjldu323416537> (дата обращения: 20.03.2024)

15. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* / Omid Gholizadeh, Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, Mahdi Tat, Reza Ranjbar, Ruhollah Dorostkar // Virology Journal — 2024; 21:191.

Авторский коллектив:

Гумбатова Лейла Агельевна — студентка 6 курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-977-897-41-07, e-mail: leyla.gumbatova.01@mail.ru

Лебедева Екатерина Вячеславовна — врач-эпидемиолог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-992-171-10-90, e-mail: lebedeva_k_v@mail.ru

Сергеева Татьяна Анатольевна — доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующая отделением клинической фармакологии Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; врач — клинический фармаколог Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, к.м.н., доцент; тел.: +7-904-634-49-00, e-mail: sergeeva_ta_d@mail.ru

Асланов Батырбек Исмаилович — заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-871-34-20, e-mail: batyra@mail.ru

Гордеева Светлана Александровна — ассистент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующая централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: +7-996-792-60-73, e-mail: svetalgor@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru