

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И ПУТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.М. Бондаренко

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

Рассмотрены современные данные о клиническом применении препаратов лечебных бактериофагов, антимикробное действие которых обусловлено репликацией фагового генома в чувствительной бактериальной клетке с последующим лизисом и выходом новой генерации вирионов во внешнюю среду. Преимуществом лечебных бактериофагов является их способность поражать как чувствительные, так и полиантибиотикорезистентные клетки возбудителя, каскадная способность к повторному избирательному лизису остающихся в очаге воспаления клеток возбудителя до полной их элиминации без нарушения нормального микробиоценоза. Отмечена важность идентификации возбудителя и определения его чувствительности к бактериофагу с целью выбора эффективного лечебного препарата.

Ключевые слова: лечебные бактериофаги, возбудители оппортунистической инфекции, клинический эффект фаготерапии.

Введение

В настоящее время успехи вакцинопрофилактики дифтерии, коклюша, кори и других детских инфекций изменили спектр возбудителей и выдвинули на первое место острые респираторные заболевания вирусной и бактериальной природы, часто ассоциированные с простудным фактором. Хорошо известно, что грипп и корь у детей и взрослых часто осложняются различными гнойно-воспалительными бактериальными заболеваниями, в т. ч. тонзиллитами, отитами, фарингитами, поражением слизистой оболочки полости рта и носа и др. В меньшем проценте случаев дети и взрослые страдают от инфекционных воспалительных процессов со стороны желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Для того чтобы заболевания не перешли в хроническую форму, необходимы идентификация возбудителя и адекватная терапия. Использование этиотропных химиотерапевтических препаратов часто не приводит к элиминации лекарственно-устойчивых форм возбудителей и, как правило, сопровождается нарушением нормального микробиоценоза открытых полостей организма пациента с активизацией эндогенной условно-патогенной микрофлоры.

Возбудители эндогенной оппортунистической инфекции в последние годы вызывают повышенный интерес микробиологов, педиатров, инфекционистов и врачей других специальностей, связанный с широким распространением дисбиотических и иммунодефицитных состояний, происходящим на фоне неуклонного роста числа больных, страдающих т. н. болезнями цивилизации. Это – хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатиты, гепатиты и холециститы), желчно- и мочекаменная болезни, атеросклероз, астма, бесплодие, ожирение, подагра, остеохондроз, поражения суставов, остеопороз, диабет и некоторые онкологические заболевания. Положение о том, что в основе многих хронических патологических процессов лежит увеличение проницаемости кишечного барьера,

ассоциированное с воспалением и цитокиновым дисбалансом, широко обсуждается на страницах печати [1, 2].

Лечебные бактериофаги

В отраслевом стандарте “Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника” (ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231), в составлении которого приняли участие ученые и клиницисты различных специальностей, внимание врачей было ориентировано на профилактику и терапию дисбиотических состояний с помощью пробиотиков у взрослых и применения пробиотических препаратов, а также специфических лечебных бактериофагов (ЛБФ) у детей [3].

ЛБФ, активные в отношении многочисленных возбудителей гнойно-воспалительных процессов, вызывающих респираторных кишечные и урогенитальные инфекции, известны с начала XX в. [4–7]. Было показано, что в ходе диффузии фаговых вирионов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь в результате контакта с бактериальными клетками происходит адсорбция (прикрепление) фагов к поверхности возбудителя. После возникновения устойчивой связи между специфическим рецепторным участком и вирионом адсорбция фага становится необратимой. Фаговая ДНК или РНК поступает в цитоплазму бактериальной клетки, вызывает блокирование синтеза ее белков, и после репликации и сборки зрелых вирионов наступает лизис клеточной стенки изнутри с выходом 60–70 вирионов во внешнюю среду. Система фаголизиса базируется на наступающем в определенный момент времени последовательном ферментативном гидролизе цитоплазматической мембраны. Гидрофобный мембранный белок-холин обеспечивает за счет разрушения цитоплазматической мембраны доступ второго фермента, связанного с фаг-ассоциированным лизином, к клеточной стенке [8]. Циклы репродукции специфических бактериофагов с их накоплением в месте локализации воспалительного процесса являются важной особенностью фаготерапии, отличающей ее от применения этиотропных

химиотерапевтических средств, обладающих широким антимикробным спектром, часто затрагивающим и нормальную микрофлору организма хозяина [9].

В настоящее время ведущую роль в этиологии гнойно-воспалительных процессов играют полиантибиотикорезистентные штаммы условно-патогенных бактерий (УПБ) различных таксономических групп. Известно ослабление эффекта этиотропной терапии из-за формирования устойчивости к лекарственным препаратам штаммов возбудителей. Более того, применение антибиотиков сопровождается нарушениями нормальной микрофлоры, что может вести к формированию иммунодефицитных состояний и аллергизации организма [10]. Альтернативой по отношению к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам являются ЛБФ с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные, так и антибиотикоустойчивые бактерии. Для подавления антибиотикоустойчивых форм УПБ рекомендовано использовать комплексные бактериофаги с высокой специфической литической активностью, способные элиминировать возбудителей гнойно-воспалительных процессов различной локализации [11–13].

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

Также в указанный период в медицинской практике начали широко применяться антибиотики, что стало дополнительным фактором, повлиявшим на снижение интереса к использованию бактериофагов.

Следует отметить, что первые сообщения о результатах лечения гнойно-септических инфекций в России с использованием ЛБФ появились в начале 1930-х гг. Была показана безвредность препарата и установлена необходимость раннего начала лечения заболевания – еще до развития интоксикации. При соответствии фага виду возбудителя отмечали высокую эффективность проводимой терапии. У детей недостаточная эффективность объяснялась ранним развитием интоксикации, присоединением гнойных процессов в верхних дыхательных путях, пневмоний, а также отитов, вызванных стафило-, стрепто- и пневмококками. На протяжении последних десятилетий исследования по изучению эффективности и разработке новых препаратов бактериофагов продолжались во Франции, Чехии и Польше, а в конце XX в. – и в Великобритании, США, а также Израиле [6]. Тщательно выполненные исследования, проведенные в Польше, включали выделение этиологического агента, подбор специфического высокоактивного фага (из коллекции более 250 фагов) с постоянным контролем в ходе лечения и заменой фага при необходимости. Подводя итог проделанной 5-летней работы, авторы сообщили о положительных результатах

лечения от 75 до 100 % случаев (в среднем 92 %) бактериальных инфекций в группе больных из 550 человек [14].

Ведущее место в мировой практике разработки лекарственных форм бактериофагов в последние десятилетия заняли работы отечественных ученых, позволившие расширить ассортимент производственной продукции и перейти от жидких бактериофагов к их таблетированным формам, а в настоящее время – к концентратам, линиментам и гелям [15–17]. Номенклатура разработанных и освоенных НПО “Микроген” (Москва) препаратов насчитывает свыше десятка наименований, методы контроля каждого препарата изложены в специальном регламенте, вместе с которым утверждаются и наставление по его применению, что подробно отражено в проблемной статье И.В. Красильникова и соавт. [6]. Поиск фагорезистентных штаммов микроорганизмов и подбор для них фагов с последующим включением в производство позволяют поддерживать литическую активность препаратов на высоком уровне в течение длительного времени. Очищенные от примесей концентраты бактериофагов более эффективны и менее реактогенны при введении, чем исходные жидкие формы, что показано на примере бактериофага *Enterobacter* Н.Н. Ворошиловой и соавт. [18]. С целью увеличения срока годности препараты высушивают. Кислотоустойчивые таблетированные формы удобнее для применения у больных. Линимент, приготовленный на ланолине и касторовом масле, обеспечивает лучшую сохранность бактериофага по сравнению с вазелином [13].

Противопоказаний к приему бактериофагов нет. Важными особенностями бактериофагов, обеспечивающими их преимущество перед другими препаратами, являются высокая специфичность к целевым микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, отсутствие аллергических реакций и эффект нормализации нарушенного микробиоценоза при терапии дисбактериоза кишечника и вагинозов у женщин, что подробно изложено в материалах Отраслевого стандарта по дисбактериозам и в монографиях [3, 19, 20].

Недавно разработаны комбинированный препарат Интерфаг, содержащий интерферон и бактериофаги, и биополимер Биодерм с фагами для нанесения на раны и ожоговые поверхности. Терапевтический эффект Интерфага в стоматологической практике при лечении пародонтита составил 85 %. При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, постдисентерийном колите клинический и бактериологический эффекты показали бактериофаги коли-протейный, стафилококковый, псевдомонадный и комплексный препарат Секстафаг. При использовании таблетированного бактериофага у ожоговых больных положительная клиническая динамика отмечена у 92,6 % пациентов по сравнению с 42,5 % за тот же период у больных контрольной группы [21].

Отсутствие противопоказаний и осложнений при применении препаратов бактериофагов, возможность их использования в сочетании с другими лекарственными препаратами, в т. ч. с антибиотиками и пробиотиками, делают их применение весьма перспективным. Активность в отношении антибиотикоустойчивых штаммов позволяет отнести ЛБФ к средствам этиотропной терапии. ЛБФ безопасны и эффективны при назначении беременным, новорожденным и детям первого года жизни [3, 17, 19]. Эффективность фаготерапии показана при лечении заболеваний, вызванных УПБ, включая дисбактериозы кишечника, гнойные поражения кожи, ЛОР-органов, опорно-двигательного ап-

парата, респираторного и урогенитального трактов [22, 23]. Адаптированные синегнойные и сальмонеллезный ЛБФ были успешно применены в хирургических отделениях для подавления внутрибольничных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhimurium* [24, 25].

В РФ на протяжении более четырех десятилетий выпускают бактериофаги для лечения и профилактики дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллез, а также против возбудителей ряда гнойно-воспалительных инфекций. Это стафилококковый, стрептококковый ЛБФ, бактериофаг коли жидкий, клебсиеллезный и протейный фаги, бактериофаг синегнойный жидкий. Известны комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов: коли-протейный, пиобактериофаг (против стафило-, стрептококков, клебсиелл, протеев, синегнойной и кишечной палочек), интести-фаг (против шигелл, сальмонелл, стафило-, энтерококков, протеев, кишечной и синегнойной палочек). Препараты ЛБФ представляют собой стерильные фильтраты бактериальных фаголизатов, их назначают внутрь и местно: орошение ран и слизистых оболочек, введение в полости матки, мочевого пузыря, уха, придаточных пазух носа, конъюнктиву глаза, а также в дренированные полости – брюшную, плевральную,

в полости абсцессов после удаления гноя. Бактериофаги быстро проникают в кровь и лимфу и выводятся через почки с мочой. Тактика выбора бактериофагов в зависимости от таксономической принадлежности возбудителя представлена в табл. 1 и 2.

В последние годы сохраняется определенная чувствительность к ЛБФ клинических штаммов стафило-, стрептококков, клебсиелл, протеев и кишечных палочек. В исследовании Н.И. Габриэлян и соавт. из 239 изолятов УПБ в НИИ трансплантологии и искусственных органов (золотистых стафилококков, псевдомонад и кишечных палочек) фагочувствительными были 67–71 % культур, значительно меньшая чувствительность была у штаммов энтерококков и коагулазоотрицательных стафилококков [26]. По данным В.М. Лахно и соавт. (2001), а также Т.С. Перепановой Т.С. и соавт. (1995), фаголизательность нозокомиальных клинических культур, изолированных при инфекциях мочевого пузыря у пациентов Института урологии, составляла для *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков 70–93 %, кишечной палочки – 68–75 %, *P. aeruginosa* – 43–61,5 % [22, 23]. В НИИ скорой помощи им. Склифосовского в течение последних лет

Таблица 1.

Схема выбора бактериофагов в зависимости от таксономической принадлежности возбудителя инфекционного процесса

Возбудитель	Бактериофаг
При избыточном росте одного вида УПБ	
Эшерихии гемолитические и ферментативно малоактивные (часто лактозонегативные)	Бактериофаг коли жидкий. Бактериофаг коли-протейный жидкий. Пиобактериофаг комбинированный жидкий или Секстафаг (пиобактериофаг поливалентный). Пиополифаг в таблетках. Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий. Интести-бактериофаг жидкий
Протеи (мирабильный, вульгарный)	Бактериофаг протейный жидкий. Бактериофаг коли-протейный жидкий. Колипротеофаг в таблетках. Пиобактериофаг комбинированный жидкий и Секстафаг. Пиополифаг в таблетках. Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий. Интести-бактериофаг жидкий
Стафилококки	Бактериофаг стафилококковый жидкий. Стафилофаг в таблетках. Пиобактериофаг комбинированный жидкий. Пиополифаг в таблетках. Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий или Секстафаг. Интести-бактериофаг жидкий
Синегнойная палочка	Бактериофаг псевдомонадный жидкий Пиобактериофаг комбинированный жидкий Пиополифаг в таблетках Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий или Секстафаг Интести-бактериофаг жидкий
Стрептококки	Бактериофаг стрептококковый жидкий Пиобактериофаг комбинированный жидкий Пиополифаг в таблетках Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий или Секстафаг
Клебсиеллы	Бактериофаг клебсиелл пневмонии Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий или Секстафаг Бактериофаг клебсиелл поливалентный
Энтерококки. Шигеллы Флекснера и Зонне. Сальмонеллы. Дизентерийные кишечные палочки	Интести-бактериофаг жидкий

Таблица 2

**Схема выбора бактериофагов при обнаружении ассоциаций УПБ –
возбудителей инфекционного процесса**

Возбудитель	Бактериофаг
При наличии ассоциаций УПБ различных видов	
Диареогенные кишечные палочки. Протеи (вульгарис и мирабилис)	Бактериофаг коли-протейный жидкий. Колипротеофаг (бактериофаг коли-протейный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием
Диареогенные кишечные палочки. Протеи (вульгарис и мирабилис). Стафилококки. Синегнойная палочка. Стрептококки	Пиобактериофаг комбинированный жидкий. Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) таблетки с кислотостойчивым покрытием
Шигеллы Флекснера и Зоне. Сальмонеллы. Диареогенные кишечные палочки. Энтерококки	Интести-бактериофаг жидкий

сохранялась высокая (98,7 %) лизабельность стафилококков по отношению к ЛБФ. В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) М.Ю. Чернухой и соавт.(2005) были обработаны результаты 5-летних анализов на дисбактериоз кишечника 766 детей возрастом до года, страдающих дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Дети были разделены на две группы: до месяца (34 ребенка) и до года (732 ребенка). Изучены антибиотикорезистентность и чувствительность к лечебным бактериофагам 620 дисбиозных культур *S. aureus* и 152 штаммов *Klebsiella spp.* При исследовании лизабельности штаммов использовали стафилококковый и клебсиеллезный бактериофаги, интестифаг и поливалентный пиобактериофаг производства Уфимского НИИВС. Высеваемость *S. aureus* и клебсиелл составила 74,0 и 48,2 % соответственно. Антибиотикограммы показали, что 21,6 % изолятов *S. aureus* и 74,4 % штаммов клебсиелл были полирезистентными. Анализ устойчивости 620 штаммов *S. aureus* к антибиотикам показал, что 82,3 % культур были резистентными к ампициллину, 40,8 % – к канамицину. Метициллинрезистентные стафилококки составили 28,4 %, из них 78,0 % обладали маркерами множественной лекарственной устойчивости. Среди 152 штаммов клебсиелл 74,4 % культур характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Клебсиеллы и стафилококки, чувствительные ко всем антибиотикам, составили всего 1,5 и 9,9 % соответственно. При оценке чувствительности *S. aureus* к ЛБФ установлено, что к стафилококковому фагу были устойчивы 36,0 % культур, к поливалентному пиобактериофагу – 37,8 %, интести-фагу – 55,0 % [27].

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

Новым направлением в разработке лечебно-профилактических препаратов является получение фаг-

ассоциированных лизинов (ФАЛ), растворяющих мембраны чувствительных клеток [28, 29]. Получены первые обнадеживающие результаты на модели пневмококкового ФАЛ, растворяющего и элиминирующего *Streptococcus pneumoniae* из носоглотки мышей без формирования устойчивых к препарату штаммов пневмококков [30]. Использование пневмококкового ФАЛ спустя час после экспериментальной бактериемии у мышей обеспечило 100 %-ное выживание животных опытной группы против 20 % в контрольной и элиминацию возбудителя из вагины, полости рта и носа. Показана возможность использования ФАЛ, активных в отношении стрептококков групп А, В, С и Е, для лечения фарингитов в отсутствие воздействия препарата на нормальную микрофлору носоглотки [31, 32]. Получены обнадеживающие результаты по использованию ФАЛ, специфических в отношении лизиса стафило-, энтерококков и листерий [33–35].

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

В заключение следует указать, что приведенные материалы показывают перспективность применения различных форм ЛБФ для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации у детей и взрослых.

Литература

1. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М., 2007. С. 64.
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации// Журнал микробиологии. 2010. № 1. С. 92–100.

3. Отраслевой стандарт “Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника” (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден приказом Минздрава России № 231 от 09.06.2003).
4. Prangishvili D. Editorial: the 90th anniversary of “bacteriophage”. *Res Microbiol* 2007;158(7):551–52.
5. Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М. и др. Применение бактериофагов как концепция лечебного и профилактического направления в медицине // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. № 1(11). С. 135–39.
6. Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов // Вестник биотехнологии им.Ю.А. Овчинникова. 2010. № 2. С. 28–33.
7. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, ограничения // Генетика. 2001. № 7. С. 869–87.
8. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation *Microbiol Rev* 1992;56(3):430–81.
9. Matsuzaki S, Rashel M, Uchiyama J, et al. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J Infect Chemother* 2005;11(5):211–19.
10. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Vorris JG. Bacteriophage therapy (minireview). *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):649–59.
11. Ворошилова Н.Н., Боговазова Г.Г., Казакова Т.Б. и др. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний. Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов. Уфа. 2000. С. 87–94.
12. Thacker PD. Set a microbe to kill a microbe: drug resistance renews interest in phage therapy. *JAMA* 2003;290(24):3183–85.
13. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Перепанова Т.С. Опыт использования адаптированных препаратов бактериофагов // БИОпрепараты. 2002. № 1. С. 13–17.
14. Weber-Dabrowska B, Zimecki M, Mulczyk M. *Arch Immunol Ther Exp* 2000;48:31–37.
15. Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Шитова О.И. и др. Характеристика свойств таблетированной лекарственной формы поливалентных бактериофагов // БИОпрепараты. 2010. № 2. С. 18–22.
16. Функнер Е.В., Ефимова М.Г., Казьянин А.В. и др. Изучение ректальной лекарственной формы секстафага и ее эффективность в лечебной практике // БИОпрепараты. 2010. № 2. С. 28–31.
17. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Использование препаратов бактериофагов у беременных при инфекциях мочевыводящих путей // БИОпрепараты. 2010. № 2. С. 14–18.
18. Ворошилова Н.Н., Алферова Э.В., Дарбеева О.С. и др. Изучение клинической эффективности препарата бактериофага энтеробактер очищенного // БИОпрепараты. 2010. № 2. С. 31–33.
19. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М., 2007. С. 304.
20. Бондаренко В.М., Фиалкина С.В., Агапова О.В. Клебсиеллы и клебсиеллезы. Тверь. 2008. С. 160.
21. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой // Антибиотики и химиотерапия. 2001. № 1. С. 10–14.
22. Лахно В.М., Бордуновский В.Н. Применение фаготерапии в хирургической практике // Вестник хирургии. 2001. № 4. С. 122–24.
23. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний // Урология и нефрология. 1995. № 5. С. 14–17.
24. Асланов Б.И., Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике // Журнал микробиологии. 2003. № 5. С. 72–76.
25. Трунилина Р.А., Акимкин В.Г., Шахлин Е.В. Использование сальмонеллезного бактериофага у больных нозокомиальным сальмонеллезом в хирургических отделениях // БИОпрепараты. 2010. № 2. С. 34–39.
26. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С. и др. Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, циркулирующей в трансплантационной клинике, к лечебным бактериофагам // Журнал микробиологии. 2004. № 6. С. 6–10.
27. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Алексева Г.В. и др. Антибиотикорезистентность и возможное происхождение штаммов *Staphylococcus aureus* и бактерий рода *Klebsiella*, выделенных от детей с дисбактериозом кишечника // Журнал микробиологии. 2005. № 5. С. 66–70.
28. Бондаренко В.М., Кузиков А.Н., Вершинин А.Е. Литические ферменты бактериофагов: разработка и перспективы использования в лечебно-профилактических целях // БИОпрепараты. 2007. № 1. С. 8–11.
29. Fischetti VA. Novel method to control pathogenic bacteria on human mucous membranes. *Ann NY Acad Sci* 2003;987:207–14.
30. Jado I, Lopez R, Garsia E, et al. Phage lytic enzymes for antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:967–73.
31. Nelson D, Loomis L, Fischetti VA. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc NY Acad Sci* 2001;98(7):4107–12.
32. Cheng Q, Nelson D, Zhu S. Removal of group B streptococci colonizing the vagina and oropharynx of mice with a bacteriophage lytic enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(1):111–17.
33. Doughty CC, Mann JA. Purification and properties of a bacteriophage-induced cell wall peptidase from *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1967;93(3):1089–95.
34. Yoong P, Schuch R, Nelson D, et al. Identification of a broadly active phage lytic enzyme lethal activity against antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Bacteriol* 2004;186(14):4808–12.
35. Gaeng S, Scherer S, Neve H, et al. Gene cloning and expression and secretion of *Listeria monocytogenes* bacteriophage-lytic enzymes in *Lactococcus lactis*. *Appl Environ Microbiol* 2000;66(7):2951–58.

Информация об авторе:

Бондаренко Виктор Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва. E-mail: bvmz@yandex.ru