

Фаготерапия при лечении боевой травмы

В. В. Бесчастнов

Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

Контактное лицо: Владимир Викторович Бесчастнов, vvb748@mail.ru

Высокая устойчивость бактериальной флоры к существующим антибактериальным препаратам заставляет искать новые подходы в тактике лечения инфекционных раневых осложнений. Фаготерапия является одним из альтернативных способов решения данной проблемы. Зарубежные военно-медицинские организации совместно с частными фармацевтическими компаниями при финансовой поддержке государств активно разрабатывают всевозможные пути использования бактериофагов в различных направлениях борьбы с бактериальными инфекционными агентами. В статье обозначены основные научно-исследовательские программы, направленные на изучение возможностей фаготерапии при боевой и ожоговой травме, разрабатываемые в странах Западной Европы (Франции, Польши, Бельгии, Австрии, Швейцарии), США, Китае, Израиле.

Ключевые слова: бактериофаги, фаготерапия, инфекционные осложнения, устойчивая микрофлора, программы разработки фаготерапии, зарубежные военно-медицинские исследования.

Для цитирования: Бесчастнов В. В. Фаготерапия при лечении боевой травмы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2022; 9 (1): 6-11.

DOI: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-6-11.

cc by 4.0

Phage therapy in the treatment of combat trauma

V. V. Beschastnov

University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia
10/1 Minina Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The high resistance of the bacterial flora to existing antibacterial drugs makes it necessary to look for new approaches in the tactics of treating infectious wound complications. Phage therapy is one of the alternative ways to solve this problem. Foreign military medical organizations, together with private pharmaceutical companies, with the financial support of states, are actively developing all kinds of ways to use bacteriophages in various areas of combating bacterial infectious agents. The article outlines main research programs aimed at studying the possibilities of phage therapy in combat and burn injuries, which are being developed in Western Europe (France, Poland, Belgium, Austria, Switzerland), the USA, China, and Israel.

Key words: bacteriophages, phage therapy, infectious complications, resistant microflora, phage therapy development programs, foreign military medical research.

For citation: Beschastnov V. V. Phage therapy in the treatment of combat trauma. Wounds and wound infections. Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2022; 9 (2): 6-11.

Бактериофаги при лечении боевой травмы – хорошо забытое старое

Военная медицина всегда находилась на пике научных исследований своего времени, особенно это касается лечения ран и раневой инфекции. Новые знания, полученные при лечении боевой травмы, способствовали прогрессу медицинской науки во все времена, доказательством чему служит вклад в хирургию, связанный с именами Гиппократ, Галена, Парацельса, А. Паре, Н.И. Пирогова, медиков Первой и Второй мировых войн. Современные проблемы медицинской науки тоже наиболее остро обнажаются во время оказания медицинской помощи раненым в ходе боевых

конфликтов. Одной из таких проблем является антибиотикорезистентность, которая признана Всемирной организацией здравоохранения одним из глобальных вызовов человечеству. Во всех армиях мира для лечения гнойных осложнений ран широко применяются антибиотики, однако серьезным препятствием, стоящим на пути эффективного возвращения раненых в строй, стали инфекционные осложнения ран, вызванные бактериями, устойчивыми к антибиотикам. Согласно опубликованным в открытой печати данным военных медиков США и Великобритании, в условиях боевых действий эта глобальная проблема приобрела конкретные очертания – увеличение частоты

ампутаций конечностей в случаях не поддающейся антибиотикотерапии местной раневой инфекции огнестрельных ран [1–3]. Для объективной оценки масштаба проблемы специалистами военно-медицинских организаций Министерства обороны США в 2009–2012 гг. было выполнено исследование TIDOS (The Trauma Infectious Diseases Outcomes Study) – изучение структуры и частоты местных раневых осложнений у раненых в Ираке и Афганистане [4]. Исследование проводилось на базе Регионального медицинского центра Landstuhl (Landstuhl Regional Medical Center; LRMC), управляемого из США медицинского центра в Германии, через который проходили все раненые перед возвращением в Соединенные Штаты. По данным исследования, у трети военнослужащих, пострадавших в результате боевых действий, развиваются инфекционные осложнения, причем более половины составляют инфекции мягких тканей и костей. На этом фоне серьезные опасения вызывает высокая частота инфицирования ран микроорганизмами, устойчивыми к имеющимся на снабжении антибиотикам. Например, антибиотикорезистентный штамм *Acinetobacter baumannii* стал настолько распространенной причиной ампутаций, что получил неофициальное прозвище «Iraqibacter». В результате инфицирования полирезистентной микрофлорой у 38,0 % раненых после выписки из госпиталя развиваются гнойные осложнения травмы, требующие повторной госпитализации, причем у 29,0 % раненых такие осложнения развились после того, как пациент уволился с военной службы [5].

Брошенный со стороны микрофлоры вызов стимулировал поиск решения этой проблемы, и в мировой литературе последних лет заметна очевидная тенденция увеличения количества публикаций, посвященных результатам исследований роли бактериофагов в борьбе с полирезистентной микрофлорой. Бактериофаги (фаги) – «вирусы» бактерий, способные уничтожать бактерии независимо от их чувствительности к антибиотикам. Это свойство бактериофагов позволяет использовать их в качестве альтернативного средства борьбы с возбудителями инфекции [6]. В создавшихся условиях к фаготерапии отмечается большой интерес со стороны военно-медицинских организаций стран Запада и КНР.

Опыт использования фаготерапии в военной медицине Советского Союза и на постсоветском пространстве

Первое сообщение о фаговой терапии раневой инфекции после боевой травмы опубликовано в СССР на основании опыта, полученного во время Финской кампании 1939–1940 гг. [7]. Раненым военнослужащим вводили смесь фагов стафилококков и стрептококков, приготовленную в Институте бактериофагов в Тбилиси. По данным Г. А. Кокина (1941), фаговая терапия спасла жизни 83,0 % военнослужащих с

инфицированными ранами по сравнению с 58,0 %, у которых использовали другие методы лечения [7]. Позднее в отчете В. А. Крестовниковой была представлена похожая статистика выживаемости среди военнослужащих, леченных фагами и принимавших другие лекарства – 81,0 против 46,0 % [8]. Кроме лечения развившихся осложнений бактериофаги использовались и для профилактики раневой инфекции. Были созданы мобильные санитарные бригады по профилактике инфекционных осложнений ран, что позволило снизить количество случаев газовой гангрены на 30,0 % в 3 отдельных бригадах [7]. На основании полученного опыта разработана «Инструкция по применению бактериофагов при лечении ран», включившая рекомендации по орошению ран, внутрисполостному, подкожному, внутримышечному и внутривенному введению бактериофагов. Эти методы были одобрены Главным военно-санитарным управлением Красной Армии и применялись в ходе Великой Отечественной войны [8, 9].

Немецкие компании, такие как Behring и Eli Lilly в США, производили фаговые препараты против стрептококков, стафилококков и кишечной палочки. Во время Второй мировой войны в Африке немецкая армия под командованием генерала Э. Роммеля, а также союзные войска применяли фаговую терапию против дизентерии [10]. Известно, что после введения в широкую клиническую практику антибиотиков фаготерапия в странах Запада была практически забыта. К счастью, методики лечения бактериофагами постоянно совершенствовались в Советском Союзе и странах Восточной Европы, особенно в Польше.

В частности, в Тбилиси был основан упомянутый выше Институт бактериофагов, ставший впоследствии Всесоюзным центром фаготерапии. Сейчас Научно-исследовательский институт микробиологии, вирусологии и иммунологии им. Г. Элиавы (г. Тбилиси, Грузия) – один из ведущих мировых центров исследования бактериофагов, коллекция которого составляет около 3000 фаговых штаммов. Одним из направлений работы Института Элиавы является разработка и использование фагов для профилактики и лечения инфекций, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia* spp.). Аналогичные исследования проведены в отношении продуцирующих лактамазу *E. coli* и *Klebsiella*. Внимание также уделяется возбудителям особо опасных инфекций, таким как *B. anthracis*, *Brucella* spp., *Vibrio* spp. или *Francisella tularensis*. Исследования в Институте Элиавы направлены не только на фаговую терапию человека, включая средства для лечения ран, но и на здоровье животных (например, фаговая терапия в аквакультуре, при лечении мастита крупного рогатого скота) и для целей биоконтроля окружающей среды.

В Польше до настоящего времени изучением бактериофагов занимаются специалисты Центра выявления и противодействия биологическим угрозам Военного института гигиены и эпидемиологии в г. Пулавы [11, 12]. Специалисты центра подробно изучают эффективность, побочные эффекты, резистентность и иммунный ответ макроорганизма в зависимости от путей введения фага. Показано, что у пациентов, получающих фаги перорально, иммунный ответ низкий и необязательно отрицательно влияет на исход терапии. По данным польских исследователей, фаги (и их белки) подавляют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода у мышей [13, 14]. Аналогичные результаты были отмечены у пациентов, получавших фаговую терапию [14]. Это позволило сотрудникам указанного центра предположить, что фаговая терапия в дополнение к ее общеизвестному антибактериальному действию способна также оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что может быть полезным в клинической медицине [15–17].

Поскольку в СССР бактериофагам уделялось значительное внимание, понятен интерес зарубежных исследователей – как частных фирм, так и государственных органов – к опыту специалистов по бактериофагам постсоветского пространства. Сегодня объединенные команды специалистов военно-медицинских организаций и гражданских учреждений Бельгии, Нидерландов, Австралии, Японии, Ирана и многих других стран публикуют работы, в которых призывают использовать опыт ученых Советского Союза в применении бактериофагов против инфекций, вызванных антибиотикорезистентной микрофлорой [18–21].

Регламент применения фаготерапии в США и Западной Европе

Широкое использование бактериофагов на Западе на данный момент ограничено действующей нормативно-правовой базой. В США фаготерапия разрешена к применению по программе расширенного доступа, то есть в тех случаях, когда стандартные схемы лечения неэффективны. В 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование бактериофагов у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии и имеющих вторичные бактериальные инфекции с множественной устойчивостью к антибиотикам. Фагопрепараты уже были применены для устранения вспышки вторичных инфекций, вызванных госпитальным мультирезистентным штаммом *Acinetobacter baumannii*, среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 в одной из больниц Техаса [22]. Тем не менее дорогостоящие и трудоемкие процедуры по производству фагов в соответствии с действующими требованиями руководящих

документов в США и ЕС выполнить нелегко [23]. Как исключение, в Бельгии в настоящее время внедряется особый порядок фаговой терапии, который заключается в подготовке отдельных терапевтических фагов в аптеках, имеющих специальный сертификат. Хотя конечные продукты не будут полностью соответствовать европейским требованиям к лекарственным средствам для использования человеком (Директива 2001/83/ЕС), такие препараты фагов можно применять для лечения пациентов в Бельгии.

Другой путь использования фагов в западной медицине – применение на практике принципа Хельсинкской декларации: «При лечении отдельного пациента, там, где не существует доказанных вмешательств или другие известные вмешательства оказались неэффективными, врач, обратившись за консультацией к специалисту, с информированного согласия пациента или законного представителя может использовать бездоказательное вмешательство, если, по мнению врача, оно дает надежду на спасение жизни, восстанавливая здоровье или облегчая страдания. Впоследствии это вмешательство следует сделать объектом исследования с целью оценки его безопасности и эффективности. Во всех случаях новая информация должна регистрироваться и при необходимости публиковаться».

Опыт практического использования фаготерапии при лечении ран и ожогов за рубежом

В связи с указанными ограничениями опыт клинического применения бактериофагов в США и Западной Европе ограничивается единичными случаями. Одним из наиболее резонансных, хорошо задокументированных и обсуждаемых в англоязычной литературе клинических примеров такого использования бактериофагов стала история болезни американца Томаса Паттерсона (Thomas Patterson), который заболел в Египте. Операция была выполнена в Германии по поводу инфицированного панкреонекроза, возбудителем гнойных осложнений являлся панрезистентный штамм *A. baumannii* [24]. Паттерсон был переведен в Калифорнию и оставался в коме 3 мес, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Его жена Стефани Стратди (Steffanie Strathdee) – эпидемиолог-инфекционист и директор Института общественного здоровья и здравоохранения Калифорнийского университета в Сан-Диего – предложила начать лечение фагами. Работа с бактериофагами проходила под эгидой Управления исследований биологической защиты (Biological Defense Research Directorate; BDRD) Военно-морского медицинского исследовательского центра (Naval Medical Research Center; NMRC) – агентства, которое проводит фундаментальные и прикладные биомедицинские исследования в интересах ВМС США и Корпуса морской пехоты США. Специалистами NMRC в сотрудничестве с европейскими лабораториями

собрана большая коллекция бактериофагов из источников по всему миру. Используя полученную коллекцию фагов, военные медики США могут приготовить персонализированные коктейли фагов, адаптированные к возбудителям инфекционных осложнений у конкретного пациента. В данном случае на фоне внутривенного введения подобранных бактериофагов состояние больного улучшилось, лечение хорошо переносилось, пациент выздоровел.

Специалистами этого же центра была предпринята попытка фаготерапии у ребенка, умирающего от сепсиса, вызванного антибиотикорезистентной *P. aeruginosa*. Военные врачи имели возможность выбора из 40 специфических бактериофагов *P. aeruginosa*, 25 из которых оказались эффективными. Однако, хотя удалось купировать бактериемию, ребенок умер от сердечно-сосудистой недостаточности [25].

Военные хирурги госпиталя Бундесвера в Берлине опубликовали результаты лечения смесью фагов из Института Элиавы украинского военнослужащего, получившего огнестрельное ранение при ведении боевых действий на востоке Украины [26]. В представленной авторами работе отмечено значительное снижение концентрации в раневом отделяемом панрезистентной *P. aeruginosa* при комбинированном лечении бактериофагами и антибиотиками. При обсуждении результатов авторы подчеркивают важность комбинации фагов с антибиотиками, а также возможность использования антимикробных пептидов и фотодинамической терапии в сочетании с фагами. В этой работе принимал участие бельгийский исследователь Жан-Поль Пирне (J. P. Pirnay) из Военного госпиталя королевы Астрид в Брюсселе (Бельгия), являющийся активным сторонником фаговой терапии, который впоследствии опубликовал свои предложения о перспективах использования фагов [23]. Необходимо отметить, что идея комбинации бактериофагов с антибиотиками широко обсуждается в современной литературе [27–30]. Группа врачей из Великобритании представила клиническое наблюдение успешного лечения 27-летнего мужчины с раневой инфекцией. Проблема закрытия ран этого пациента заключалась в лизисе аутодермотрансплантатов на фоне инфицирования *P. aeruginosa* [31]. Пересаженные трансплантаты быстро разрушались, несмотря на адекватную антибиотикотерапию. После начала лечения бактериофагами увеличение их концентрации в ране отмечалось в 43–1200 раз. Через 3 дня применения фаготерапии *P. aeruginosa* уже не высевалась из раны, а выполненная аутодермотрансплантация была успешной.

Исследовательские проекты в отношении фаготерапии при лечении ран и ожогов

Несмотря на имеющиеся ограничения практического применения бактериофагов, на Западе идут активные доклинические и единичные клинические

исследования фаготерапии [32]. Так, плотно работают с Институтом Элиавы сотрудники научно-исследовательского института армии США им. Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research; WRAIR), который является крупнейшим биомедицинским исследовательским учреждением, находящимся в ведении Министерства обороны США. В 2018 г. сотрудниками WRAIR опубликованы результаты исследований возможности применения бактериофагов для лечения боевой травмы [33]. Специалисты Военно-морского медицинского исследовательского центра США тесно сотрудничают с отделом раневой инфекции Научно-исследовательского института им. Уолтера Рида, совместно тестируя коктейли фагов на разных моделях раневой инфекции с целью создания персонализированных коктейлей фагов для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [34].

Наиболее крупным научно-исследовательским проектом в Европе в отношении изучения бактериофагов являлся проект PhagoBurn (www.phagoburn.eu), финансируемый Европейской комиссией в рамках Седьмой Рамочной программы исследований и разработок, запущенный 1 июня 2013 г. во Франции, Бельгии и Швейцарии. Проект был направлен на оценку эффективности фаговой терапии при лечении ожоговых ран, инфицированных кишечной палочкой (*E. coli*) и синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) [23, 35].

Интересно, что проект PhagoBurn непосредственно курировали военные структуры, в частности Министерства обороны Франции и Бельгии. Со стороны Франции непосредственное участие в исследованиях принимали специалисты медицинского центра Перси – военного госпиталя в г. Кламаре, находящемся в 10 км к юго-западу от Парижа. Министерство обороны Бельгии задействовало для реализации проекта Ожоговый центр Военного госпиталя королевы Астрид в г. Neder-Over-Heembeek, недалеко от Брюсселя. Этот военно-медицинский центр играет важную роль в медицинском обеспечении при гражданских авариях и катастрофах и хорошо известен в Европе благодаря успехам в лечении ожогов. Министерство обороны Бельгии одобрило создание в госпитале специализированного центра фаготерапии, и там же находится лаборатория молекулярных и клеточных технологий, занимающаяся изучением бактериофагов. В целом исследование выполнялось в 11 ожоговых центрах во Франции, Бельгии и Швейцарии.

Кроме военных специалистов в проекте PhagoBurn участвовали частные коммерческие фирмы: Pherecydes Pharma (Франция, г. Роменвиль) и Clean Cells (Франция, г. Буфер). Pherecydes Pharma – биотехнологическая компания, специализирующаяся на исследованиях и разработках противинфекционной терапии, основанной на использовании

бактериофагов. Pherecydes Pharma кроме проекта PhagoBurn планирует выполнить еще 2 исследовательские программы: PHOSA — лечение тяжелых инфекций, возбудителем которых является *Staphylococcus aureus*, путем разработки коктейля из литических бактериофагов, эффективных против возбудителей остеоартикулярных инфекций и особенно против инфекций при наличии биопленок (сложные инфекции и диабетическая стопа) и PNEUMOPHAGE — лечение инфекций дыхательных путей, возбудителем которых является *Pseudomonas aeruginosa*. Компания Clean Cells выполняла контроль качества и разработку продуктов, включая биобанкинг для клинических исследований и биопроизводства.

Первичной конечной точкой исследования PhagoBurn являлось время достижения устойчивого снижения бактериальной нагрузки. В итоге в группе, получавшей стандартную терапию, конечная точка была достигнута в среднем за 47 ч, а в группе, получавшей коктейль из бактериофагов, — за 144 ч. По результатам проекта сделаны следующие выводы [35]. Во-первых, эффективнее смешивать коктейли бактериофагов в последний момент — у кровати больного, что, однако, изначально не было разрешено регулирующими европейскими органами. Во-вторых, необходимо поддерживать высокую концентрацию фагов в зоне клинического интереса. Несмотря на отрицательные результаты, ведущий научный биомедицинский журнал *The Lancet* посвятил свою январскую обложку 2019 г. статье, в которой представлены результаты исследования PhagoBurn. Публикация в самом престижном международном журнале подтверждает инновационный характер проекта и его важность для медицинской науки. Это исследование вызвало поток новых публикаций о различных вариантах использования бактериофагов для профилактики и лечения раневой инфекции и дало толчок развитию нового направления — созданию носителей для бактериофагов [36–38].

В КНР исследования бактериофагов проводятся в Военно-медицинском университете, расположенном в г. Чунцине [39, 40], и в Академии военно-медицинских

наук Народно-освободительной армии КНР, базирующейся в г. Пекине [41]. Исследования ученых из КНР посвящены как изучению генома, так и терапевтической эффективности фагов, активно изучается стабильность бактериофагов в различных средах и условиях. Военными медиками КНР ведутся научные исследования в отношении использования бактериофагов для лечения сепсиса [42, 43].

Медики Израиля опубликовали работу о перспективах использования бактериофагов в военной медицине, где обобщили самые последние успешные наблюдения клинического применения бактериофагов в военных условиях во всем мире [44]. Авторы делают важный вывод, что интеграция фаговой терапии в арсенал военной медицины является серьезным и необходимым шагом в подготовке к быстро приближающейся «постантибиотиковой эре».

Заключение

Таким образом, очевидна активность военных медиков и биологов в отношении исследований перспектив использования бактериофагов в лечении последствий боевых травм. Вместе с тем литературные данные иллюстрируют как сохраняющийся отрыв отечественных ученых в изучении и применении бактериофагов в клинике, так и ускоренное, «догоняющее» развитие исследований в этом направлении наших зарубежных коллег. Целесообразно на основании имеющегося в России опыта использования бактериофагов активизировать исследования, касающиеся возможности их применения в лечении инфекционных осложнений ран мягких тканей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murray C. K., Wilkins K., Molter N. C., et al. Infections complicating the care of combat casualties during operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom. *J Trauma*. 2011; 71 (1 Suppl): S62–73.
- Petersen K., Riddle M. S., Danko J.R., et al. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Ann Surg*. 2007; 245 (5): 803–811.
- Krueger C. A., Wenke J. C., Ficke J. R. Ten years at war: comprehensive analysis of amputation trends. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (6 Suppl 5): S438–S444.
- Weintrob A. C., Murray C. K., Xu J., et al. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018; 19 (3): 286–297.
- McDonald J. R., Liang S. Y., Li P., et al. Infectious Complications After Deployment Trauma: Following Wounded US Military Personnel Into Veterans Affairs Care. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (8): 1205–1212.
- Rostami S., Farajzadeh Sheikh A., Shoja S., et al. Investigating of four main carbapenem-resistance mechanisms in high-level carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81 (2): 127–132.

7. Кокин Г. А. Применение бактериофагов в хирургии. Советская медицина. 1941; 9: 15–18. [Kokin G. A. Application of bacteriophages in surgery = Kokin G. A. Primeneniye bakteriofagov v khirurgii. Sovetskaya meditsina. 1941; 9: 15–18. (In Russ.)]
8. Крестовникова В. А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1947; 11: 56–65. [Krestovnikova V. A. Phage therapy and phage prophylaxis and their substantiation in the works of Soviet researchers = Krestovnikova V. A. Fagoterapiya i fagoprofilaktika i ikh obosnovaniye v rabotakh sovetskikh issledovateley. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 1947; 11: 56–65. (In Russ.)]
9. Покровская М. П., Каганова Л. С., Морозенко М. А. и др. Лечение ран бактериофагами. М.: Медгиз, 1941. 51 с. [Pokrovskaya M. P., Kaganova L. S., Morozenko M. A., et al. Treatment of wounds with bacteriophages = Pokrovskaya M. P., Kaganova L. S., Morozenko M. A. i dr. Lecheniye ran bakteriofagami. M.: Medgiz, 1941. 51 s. (In Russ.)]
10. Häusler T. Virus vs. Superbug: A solution to the antibiotic crisis? New York, N.Y: Macmillan, 2006. 294 p.
11. Kwiatek M., Parasion S., Nakonieczna A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an in vivo studies overview. J Appl Microbiol. 2020; 128 (4): 985–1002.
12. Mirski T., Lidia M., Nakonieczna A., Gryko R. Bacteriophages, phage endolysins and antimicrobial peptides – the possibilities for their common use to combat infections and in the design of new drugs. Ann Agric Environ Med. 2019; 26 (2): 203–209.
13. Zimecki M., Artym J., Kocieba M., et al. Effects of prophylactic administration of bacteriophages to immunosuppressed mice infected with Staphylococcus aureus. BMC Microbiol. 2009; 9: 169.
14. Przerwa A., Zimecki M., Switała-Jeleń K., et al. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions. Med Microbiol Immunol. 2006; 195: 143–150.
15. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., et al. Phage therapy in allergic disorders? Exp Biol Med (Maywood). 2018; 243 (6): 534–537.
16. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., et al. Phages and immunomodulation. Future Microbiol. 2017; 12: 905–914.
17. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., et al. The Potential of Phage Therapy in Sepsis. Front Immunol. 2017; 8: 1783.
18. Chang R. Y. K., Morales S., Okamoto Y., Chan H. K. Topical application of bacteriophages for treatment of wound infections. Transl Res. 2020; 220: 153–166.
19. Myelnikov D. An Alternative Cure: The Adoption and Survival of Bacteriophage Therapy in the USSR, 1922–1955. J Hist Med Allied Sci. 2018; 73 (4): 385–411.
20. Chanishvili N. Bacteriophages as Therapeutic and Prophylactic Means: Summary of the Soviet and Post Soviet Experiences. Curr Drug Deliv. 2016; 13 (3): 309–323.
21. Verbeke G., Huys I., Pirnay J. P., et al. Taking bacteriophage therapy seriously: a moral argument. Biomed Res Int. 2014; 2014: 621316.
22. FDA разрешило применение бактериофагов у больных COVID-19. Phagex. Фагопрепараты и фаготерапия. [FDA allows phage therapy for COVID19 patients = FDA razreshilo primeneniye bakteriofagov u bol'nykh COVID-19. Phagex. Fagopreparaty i fagoterapiya. (In Russ.)] <https://bacteriophages.info/ru/news/fda-razreshilo-primeneniye-bakteriofagov-u-bolnyh-covid-19>.
23. Pirnay J. P., Verbeke G., Ceysens P. J., et al. The Magistral Phage. Viruses. 2018; 10: 64.
24. Schooley R. T., Biswas B., Gill J. J., et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant Acinetobacter baumannii Infection Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61 (10): e00954–e00917.
25. Duplessis C., Biswas B., Hanisch B., et al. Refractory Pseudomonas Bacteremia in a 2-Year-Old Sterilized by Bacteriophage Therapy. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018; 7 (3): 253–256.
26. Vogt D., Sperling S., Tkhilaishvili T., et al. Beyond antibiotic therapy – Future anti-infective strategies – Update 2017. Unfallchirurg. 2017; 120 (7): 573–584.
27. Oechslin F., Piccardi P., Mancini S., et al. Synergistic interaction between phage therapy and antibiotics clears Pseudomonas aeruginosa infection in endocarditis and reduces virulence. J Infect Dis. 2017; 215: 703–712.
28. Valério N., Oliveira C., Jesus V., et al. Effects of single and combined use of bacteriophages and antibiotics to inactivate Escherichia coli. Virus Res. 2017; 240: 8–17.
29. Ryan E. M., Alkawarek M. Y., Donnelly R. F., Gilmore B. F. Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of Escherichia coli biofilms in vitro. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012; 65: 395–398.
30. Chaudhry W. N., Concepción-Acevedo J., Park T., et al. Synergy and order effects of antibiotics and phages in killing Pseudomonas aeruginosa biofilms. PLoS ONE. 2017; 12: e0168615.
31. Marza J. A., Soothill J. S., Boydell P., Collins T. A. Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in Pseudomonas aeruginosa infected patients. Burns. 2006; 32 (5): 644–646.
32. Melo L. D. R., Oliveira H., Pires D. P., et al. Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies. Crit Rev Microbiol. 2020; 46 (1): 78–99.
33. Freyberger H. R., He Y., Roth A. L., et al. Effects of Staphylococcus aureus Bacteriophage K on Expression of Cytokines and Activation Markers by Human Dendritic Cells In Vitro. Viruses. 2018; 10(11): 617.
34. Regeimbal J. M., Jacobs A. C., Corey B. W., et al. Personalized Therapeutic Cocktail of Wild Environmental Phages Rescues Mice from Acinetobacter baumannii Wound Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60 (10): 5806–5816.
35. Jault P., Leclerc T., Jennes S., et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19 (1): 35–45.
36. Kaur P., Gondil V. S., Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. Int J Pharm. 2019; 572: 118779.
37. Dąbrowska K., Abedon S.T. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. Microbiol Mol Biol Rev. 2019; 83 (4): e00012–e00019.
38. Pinto A. M., Cerqueira M. A., Bañobre-López M., et al. Bacteriophages for Chronic Wound Treatment: from Traditional to Novel Delivery Systems. Viruses. 2020; 12 (2): 235.
39. Lin P., Pu Q., Shen G., et al. CdpR Inhibits CRISPR-Cas Adaptive Immunity to Lower Anti-viral Defense while Avoiding Self-Reactivity. iScience. 2019; 13: 55–68.
40. Yin S., Huang G., Zhang Y., et al. Phage Abp1 Rescues Human Cells and Mice from Infection by Pan-Drug Resistant Acinetobacter baumannii. Cell Physiol Biochem. 2017; 44 (6): 2337–2345.
41. Wang R., Xing S., Zhao F., et al. Characterization and genome analysis of novel phage vB_EfaP_IME195 infecting Enterococcus faecalis. Virus Genes. 2018; 54 (6): 804–811.
42. Deng L. Y., Yang Z. C., Gong Y.L., et al. Therapeutic effect of phages on extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii-induced sepsis in mice. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2016; 32 (9): 523–528.
43. Yang Z. C., Deng L. Y., Gong Y. L., et al. Inventory building of phages against extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from wounds of patients with severe burn and related characteristic analysis. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2016; 32 (9): 517–522.
44. Gelman D., Eisenkraft A., Chanishvili N., et al. The history and promising future of phage therapy in the military service. J Trauma Acute Care Surg. 2018; 85 (1S Suppl 2): S18–S26.