

БАКТЕРИОФАГИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.Г. Акимкин¹, О.С. Дарбеева², В.Ф. Колков³

¹МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России
²ФГБУ "ГИСК им. Л.А. Тарасевича" Минздравсоцразвития РФ
³ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

В статье изложены вопросы истории, настоящего состояния и перспективы применения бактериофагов.

Препараты бактериофагов продолжают использовать наряду с антибиотиками для лечения и профилактики острых кишечных инфекций, гнойно-септических и других заболеваний. Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплекс поликлональных, высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против часто встречающихся болезней.

Учитывая проблему антибиотикорезистентности, а также накопленную доказательную базу эффективности бактериофагов, их применение в целях профилактики и лечения может быть одним из перспективных направлений для практического здравоохранения

Ключевые слова: бактериофаги, инфекционные заболевания

HISTORICAL AND MODERN ASPECTS OF BACTERIOPHAGES APPLICATION: EXPERIENCE AND PROSPECTS

Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F.

In the article questions of history, the present condition and prospect of bacteriophages are stated.

Bacteriophages are continued to use alongside with antibiotics for treatment and prevent of acute intestinal infections, purulent-septic and other diseases. Modern treatment-and-prophylactic bacteriophages are the complex polyclonal high virulent bacterial viruses which have been specially picked up against frequent infections.

Considering a problem of antibiotic resistance and also the saved up database of bacteriophages efficiency, their application for prophylaxis and treatments may be one of perspective directions

Keywords: bacteriophages, infection diseases

История открытия бактериофагов относит к 1896 г., когда британский химик Эрнест Ханкин, изучая антибактериальное действие вод индийских рек Ганга и Джумны, впервые описал агент, легко проходящий через непроницаемые для бактерий мембранные фильтры и вызывающий лизис микробов.

В 1917 г. канадский сотрудник института Пастера в Париже Феликс Д'Эрелль предложил для найденных агентов название «бактериофаги» – пожиратели бактерий, он же в дальнейшем определил, что бактериофаги представляют собой бактериальные вирусы, чей антибактериальный эффект обусловлен специфическим лизисом бактерий в очаге воспаления.

Всю жизнь ученый посвятил разработке возможности применения фагов, полученных путем надлежащей селекции, как средства для лечения заболеваний, наиболее подрывавших здоровье людей в те годы.

В 1921 г. Ричард Брайонг и Джозеф Мэйсин, используя в качестве основы труды Д'Эрелля, впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью стафилококкового фага. До середины прошлого века на Западе фаги активно изучались и широко использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая

дизентерию, тиф, паратифоидные лихорадки, холеру и гнойно-септические инфекции. Тот факт, что с 1917 по 1956 гг. было опубликовано более 800 работ по данной тематике, которые с энтузиазмом обсуждались медицинским сообществом, говорит о неподдельном интересе к фаготерапии как потенциальной лечебной стратегии. Однако «лечение с помощью естественных врагов бактерий» так и не получило дальнейшего развития за рубежом, и причины этого кроются в следующем:

- фаготерапия инфекций, вызываемых несколькими различными возбудителями, зачастую проводилась с использованием монопрепаратов;

- допускались ошибки при выборе бактериофагов для препаратов: лечебные средства готовились на основе умеренных фагов;

- неудачи в нейтрализации низких значений желудочного рН при применении пероральных форм фаговых препаратов снижали или сводили на нет их эффективность;

- во многих случаях имела место инактивация бактериофагов специфическими и неспецифическими факторами в жидкостях организма;

- открытие пенициллина (1929 г.), стремительное развитие антибиотиков в 40-60-х годах и их успешное применение привели к тому, что от фаговой терапии большей частью отказались [1].

Основоположником фаготерапии в России принято считать грузинского микробиолога Георгия Элиава – ученика Феликса Д'Эрелля. По его инициативе в 30-е годы был создан Институт исследования бактериофагов в Тбилиси, который в 1951 г. вошел в состав группы Институты вакцин и сывороток.

В СССР фаготерапия получила одобрение и поддержку на самом высоком уровне. По заявкам Министерства здравоохранения сотни тысяч образцов бактерий отправлялись на фаговые производства со всего Советского Союза с целью выделения наиболее эффективных штаммов фагов для приготовления лечебно-профилактических препаратов, которые эффективно использовались в борьбе с рядом инфекционных заболеваний. Так, по данным эпидемиологического изучения, проводимого в различные годы, применение поливалентного дизентерийного бактериофага в эпидемических очагах позволило снизить заболеваемость дизентерией в среднем в 3-12 раз. В периоды сезонного подъема этого заболевания обяза-

тельному фагированию подвергались работники пищеблоков, военнослужащие, дети в дошкольных учреждениях и лица, занятые обслуживанием водопроводных сооружений и хозяйственно-бытовых объектов. Использование сальмонеллезного бактериофага в аналогичных целях привело к снижению заболеваемости сальмонеллезом по стране в 2-4 раза [2-4].

Борьба с острыми кишечными инфекциями – бактериальной дизентерией, сальмонеллезными энтероколитами, брюшным тифом и паратифами – продолжает оставаться одной из важнейших задач современной медицины. Кроме того, в последние годы по ряду причин значительно возросло количество внутригоспитальных инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, в частности бактериями рода *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [2, 3, 5-8]. Эти бактерии являются причиной хирургических и кишечных инфекций, урогенитальной патологии, гнойно-септических и энтеральных заболеваний детей и взрослых. Летальность при этих инфекциях, особенно у ослабленных больных и детей раннего возраста, достигает 30-6 % [2, 4, 9-11].

Вместе с тем лечение данных заболеваний затруднено высокой частотой (50-99%) антибиотикорезистентности и резистентности возбудителей перечисленных болезней к химиотерапевтическим препаратам, проявлением токсических и многочисленных аллергических реакций, тератогенным действием на плод в процессе беременности, а также осложнениями в виде явлений дисбактериоза при воздействии на организм антибиотических средств.

В настоящее время в России и странах СНГ препараты бактериофагов продолжают использоваться наряду с антибиотиками для лечения и профилактики острых кишечных инфекций, гнойно-септических и других заболеваний. Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплекс поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций (табл. 1). Их выпускают в жидком виде, в таблетках, суппозиториях, мазях и других формах. Разрабатываются и готовятся к выпуску новые фаговые препараты, например, против серраций, энтеробактерий, а также другие лекарственные формы уже зарегистрированных средств.

Лечебно-профилактические бактериофаги

№ п/п	Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности
1	Бактериофаг дизентерийный	<i>Shigella sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes
2	Бактериофаг сальмонеллезный ABCDE	<i>Salmonella</i> serogroup A (<i>S. paratyphi</i> A); serogroup B (<i>S. paratyphi</i> B, <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i>); serogroup C (<i>S. choleraesuis</i> , <i>S. newport</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infants</i>); serogroup D (<i>S. enteritidis</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. pullorum</i>); serogroup E (<i>S. newlands</i> , <i>S. anatum</i>)
3	Бактериофаг брюшнотифозный	<i>Salmonellae typhi</i>
4	Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов коагулазонегативных стафилококков
5	Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
6	Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>
7	Бактериофаг коли	Энтеропатогенная <i>E. coli</i>
8	Бактериофаг синегнойный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
10	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i>
11	Бактериофаг коли-протейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>mirabilis</i>
12	Пиобактериофаг поливалентный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
13	Пиобактериофаг комплексный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
14	Интести-бактериофаг	<i>Sh. sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6, <i>Salmonella</i> ABCDE, энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>

Опыт показывает, что препараты бактериофагов не уступают, а в некоторых случаях даже превосходят антибиотики по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей. При этом бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний, их также применяют для лечения ряда заболеваний у беременных женщин в сочетании с другими лечебными препаратами [6, 10, 12].

Следует отметить, что использование препаратов бактериофагов стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний.

Быстродействие фаговых препаратов также является их отличительной чертой: при пероральном приеме больными с гнойно-воспалительными заболеваниями уже через час фаги попадают в кровь, через 1-1,5 ч выявляются из бронхолегочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 ч – из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами [3,4].

Бактериофаги назначают внутрь, используют для орошения ран, вводят в дренированные полости: брюшную, плевральную, полости пазух носа, среднего уха, матки, мочевого пузыря, абсцессов, ран, а также применяют в виде аэрозолей [9].

Современный подход к изучению взаимодействий «человек – бактерия – фаг» отлича-

ется целостностью восприятия их как системы, сочетающей в себе биологическую и социальную сущность, и основывается на следующих теоретических разработках:

- учении выдающегося советского эпидемиолога Л.В. Громашевского об эпидемическом процессе и определяющей роли механизма передачи возбудителя;

- учении о природной очаговости инфекционных болезней, созданном Е.Н. Павловским и его школой;

- концепции механизма саморегуляции паразитарных систем, высказанной В.Д. Беляковым и успешно разрабатываемой его школой;

- социально-экологической концепции эпидемического процесса, сформулированной Б.Л. Черкасским.

Вышеперечисленные научные подходы не только учитываются, но и пополняются результатами собственных исследований в филиалах Федерального государственного унитарного предприятия Научно-производственного объединения «Микроген» МЗ РФ в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде, на которых лечебно-профилактические препараты бактериофагов производятся с конца 80-х годов. Ученые и производственники предприятия работают в тесном контакте с лечебными учреждениями - потребителями препаратов: они постоянно собирают, изучают и используют в технологии свежeweделенные от больных штаммы возбудителей, поступающих на производство из клиник. Таким образом, производственные коллекции штаммов возбудителей и клонов вирулентных бактериофагов постоянно обновляются, что позволяет обеспечивать надлежащую эффективность фаговых препаратов.

Например, при анализе штаммов возбудителей, поступавших на производства с 2002 по 2006 г., было отмечено возрастание роли внутрибольничных инфекций, вызванных штаммами *Salmonella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и выявлена, в частности, высокая этиологическая значимость *Klebsiella oxytoca*, в связи с чем на филиале предприятия «ИмБио» (Нижний Новгород) освоен выпуск препарата «Пиобактериофаг комплексный жидкий», включающий вирулентные фаги против этого вида клебсиелл. На основе изучения биологических особенностей и фагочувствительности штаммов сальмонелл и синегнойной палочки, получаемых от больных из клиник Нижнего Новгорода, Липецка, Липецкой области и др., также готовятся адап-

тированные препараты бактериофагов [13].

Показателен опыт применения адаптированных к госпитальной микрофлоре бактериофагов в Нижегородской детской областной клинической больнице (отделение реанимации новорожденных) в период осложнения эпидемиологической ситуации, где наряду с обычными противоэпидемическими мероприятиями были использованы и бактериофаги.

Фагирование внешней среды всех функциональных помещений отделения проводилось «Интести-бактериофагом» и «Бактериофагом синегнойным». В профилактических целях синегнойный бактериофаг применяли всем новорожденным через рот при поступлении в отделение, а также фагировали новорожденных, контактных по палате с больным синегнойной инфекцией; препарат применяли в увлажнительных камерах аппаратов искусственной вентиляции и путем распыления во внешней среде палаты, в которой находился больной. Снижение заболеваемости внутрибольничной инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз, а также уменьшение в стационаре контаминированности объектов внешней среды показало высокую эффективность применения бактериофагов, адаптированных к госпитальной микрофлоре [13]. Так, в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) с высокой эффективностью используются препараты бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговыми травмами [7].

В период ухудшения эпидемиологической ситуации по заболеваемости госпитальными сальмонеллезам адаптированный сальмонеллезный бактериофаг применяли для санации медперсонала и внешней среды в пяти стационарах Нижнего Новгорода, что предупредило развитие внутрибольничного инфицирования и применение дорогостоящих дезинфицирующих средств.

Собранные на филиалах «НПО "Микроген"» данные подтверждают эффективность лечебно-профилактических бактериофагов и в борьбе с острыми кишечными инфекциями. Диапазон действия препаратов существенно зависит от использования в производстве свежeweделенных от больных штаммов возбудителей.

Бактериологической лабораторией инфекционной больницы № 23 Нижнего Новгорода осуществлялось многолетнее (с 1996 по 2005 гг.) изучение диапазона литической активности бактериофагов производства предприятия «Им-

Био» (Нижний Новгород) в отношении выделяющихся от больных штаммов шигелл, сальмонелл и энтеропатогенной кишечной палочки (ЭПКП). Определена чувствительность к дизентерийному бактериофагу 25559 штаммов шигелл Зонне, Флекснера, Бойда; к сальмонеллезному бактериофагу – 2132 штаммов сальмонелл различных сероваров; к коли-протейному бактериофагу – 3867 штаммов ЭПКП представителей 17 серогрупп. Исследование показало, что регулярная передача на производство свежесделанных штаммов возбудителей острых кишечных инфекций способствовала повышению литической активности и расширению диапазона действия препаратов бактериофагов [4, 14].

Хороший клинический эффект получен в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко в группах при использовании адаптированного сальмонеллезного бактериофага как отдельно, так и в комплексе с препаратами фторхинолонового ряда.

Такой способ лечения заболевших показал высокую эффективность и безвредность для пациентов, надежно санировал переболевших и оказался весьма экономичным. Использование бактериофага позволило сократить сроки лечения различных форм сальмонеллезной инфекции в 1,5-2,5 раза, а уровень бактерионосительства в 6-20 раз (табл. 2). Следует отметить, что показатели средней длительности бактериовыделения, эффективности лечения и острого бактерионосительства при терапии легкого и среднетяжелого клинического течения гастроинтестинальной формы в данных группах были практически равными и не имели достоверных различий. Однако лечение тяжелых форм сальмонеллезной инфекции часто требует назначения комплексной терапии [2, 9].

Данный опыт применения препарата адаптированного сальмонеллезного бактериофага

интересен еще и тем, что впервые в отечественной и мировой практике профилактика нозокомиального сальмонеллеза осуществлялась всем больным отделений ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, где были выявлены случаи данной инфекции. При этом бактериофаг назначали по следующей схеме: первые 5 дней по 40-50 мл жидкого или 2 таблетки сухого бактериофага 2-3 раза в день. Тяжелым больным, которые не могли принимать препарат перорально, его вводили через зонд 2-3 раза в день по 30-50 мл. В дальнейшем препарат продолжали применять в указанных дозах 1 раз в день в течение всего пребывания пациента в стационаре.

Схема 40-50 мл (2 таблетки) 1 раз в день применялась и в отношении пациентов, вновь поступающих в пораженные отделения стационара, с первого дня их пребывания.

Санация и динамическое наблюдение за переболевшими лицами из числа медицинского персонала с использованием антибиотиков, как показывает практический опыт, - процесс в организационно достаточно сложный, трудоемкий, малоэффективный и не безвредный в отношении общего воздействия на организм человека.

Для санации медицинского персонала использовали сухой бактериофаг в дозе по 2-4 таблетки 3 раза в день в течение 5-7 дней. В последующем осуществляли переход на профилактическое использование препаратов, обеспечиваемое приемом 2 таблеток 3 раза в неделю в течение времени существования эпидемического очага в стационаре. Санировано более 2500 сотрудников. Динамическое наблюдение в течение последующих 12 мес. после проведения данных мероприятий не позволяло установить фактов бактериовыделения или заболевания манифестными формами сальмонеллеза среди медицинского персонала [9], что подтверждает эффективность применения

Таблица 2

Показатели уровня острого бактерионосительства, выявленного среди пациентов при различных вариантах этиотропной терапии нозокомиального сальмонеллеза

Схема терапии	Группа наблюдения	Показатели острого бактерионосительства	
		абс.	%
Полимиксин-М	114	15	13,16
Фторхинолоны	134	7	5,22
Адаптированный сальмонеллезный бактериофаг	83	0	0
Адаптированный сальмонеллезный бактериофаг + фторхинолоны	128	1	0,78

бактериофагов в профилактических целях.

Успешная практика использования лечебно-профилактических бактериофагов показала необходимость осуществления бактериологического мониторинга за возможными изменениями фаголизабильности по отношению к выделяемым культурам сальмонелл в стационаре.

Каждая серия бактериофага должна обязательно проверяться в бактериологической лаборатории стационара на чувствительность к местным штаммам, выделенным от больных и бактерионосителей, и может применяться только при положительных результатах исследований.

В течение последних 10 лет бактериофагам за рубежом (Австралия, США, Канада, Мексика, Германия, Польша, Чехия, Грузия, Украина и др.) также стали уделять более пристальное внимание:

- в связи с опасностью распространения внутрибольничных инфекций, резистентных к большинству или ко всем из известных антибиотиков, многие западные биотехнологические компании начали изучать возможность разработки лекарств на основе бактериофагов;

- создан целый ряд новых компаний, занимающихся исследованием бактериофагов;

- ведутся работы по выделению из бактериофагов компонентов, разрушительно действующих на бактериальные клетки, а также по получению участков ДНК бактериофагов, ответственных за синтез бактерицидных агентов;

- создаются комплексные препараты бактериофагов для применения в диагностических целях;

- активно развивается фаготерапия и фагопрофилактика в области ветеринарии;

- бактериофаги используются в целях обеспечения защиты пищевых продуктов (мяса, овощей, фруктов) от бактериальных агентов [2, 8, 9].

Следует добавить, что развитие фаготерапии и фагопрофилактики является еще и финансово привлекательным направлением. В настоящее время мировой рынок средств антимикробной терапии составляет 25 млрд долларов США, из них 10 млрд – рынок США. Только в США 13 % внутригоспитальных инфекций вызваны метициллин-резистентными штаммами стафилококка, от которых умирает 60-80 тыс. человек в год. Ведущие регуляторные подразделения агентства мира постоянно информируют ВОЗ о вновь выявленных штаммах патогенных микроорганизмов с указанием количе-

ства случаев и места их обнаружения [2, 8-15].

Обобщая вышеизложенное, хотелось бы еще раз подчеркнуть преимущества и перспективы использования препаратов бактериофагов в профилактике гнойно-воспалительных заболеваний, кишечных и других инфекций:

- препараты бактериофагов абсолютно безопасны и нетоксичны для человека. Они не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными средствами. Их можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных [6, 10];

- бактериофаги высокоспецифичны при лечении инфекций, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности;

- бактериофаги являются самовоспроизводящимися организмами: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;

- бактериофаги в состоянии проникнуть глубоко в очаг инфекции, тогда как доставка антибиотиков в «труднодоступные» места размножения бактерий может быть проблематичной;

- бактериофаги являются не только самовоспроизводящимися организмами, но и саморегулирующимися. Когда все бактерии поражены бактериофагами, их количество, как и число бактериофагов, начинает уменьшаться. В отсутствие бактерий, необходимых для размножения бактериофагов, последние быстро удаляются из организма;

- бактериофаги эффективны в монотерапии, но могут быть также использованы и в комбинации с антибиотиками;

- препараты бактериофагов постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет им соответствовать современной этиологии заболеваний;

- препараты на основе бактериофагов являются высокостабильными и могут храниться в течение длительного периода времени;

- бактериофаги уже имеют историю успешного использования в ограниченных масштабах в различных частях мира. Успех фаготерапии – это не абстрактная концепция, а доказанное явление, которое ранее игнорировали из-за успеха антибиотикотерапии.

Таким образом, учитывая современные проблемы антибиотикорезистентности, а также накопленную доказательную базу эффективности препаратов бактериофагов, их применение в це-

лях диагностики, профилактики и лечения различных инфекционных и других заболеваний является одним из перспективных направлений для практического здравоохранения.

Литература

1. Kutter E. Phage therapy: bacteriophages as anti-biotics. <http://www.t4phage2elvha.evegree.edu>. 1-22
2. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН, 2002. 136 с.
3. Ворошилова Н.Н., Казакова Т.Б., Боговазова Г.Г. и соавт. Препараты бактериофагов для лечения инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями // Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. "Госпитальная инфекция в реанимации и интенсивной терапии", Уфа, 1996. С. 10.
4. Ворошилова Н.Н., Боговазова Г.Г., Казакова Т.Б. и соавт. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний // Материалы Всерос. конф. "Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов". Уфа, 2000. С. 87-94.
5. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Мальшева В.Ф. и соавт. Фаготерапия гнойно-воспалительных заболеваний в урологическом стационаре // Материалы междунар. конф. памяти акад. РАМН И.Н. Блохиной "Фундаментальные и прикладные проблемы медицинской биотехнологии". М., 2000. С. 67-69.
6. Кисина В.И., Перепанова Т.С., Забиров К.И. и соавт. Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 5. С. 45-48.
7. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и соавт. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговыми травмами // Антибиотики и химиотерапия. 2001. № 1. С. 10-14.
8. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1987. Vol. 35, No 5. P. 553-561.
9. Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных патологий хирургического и терапевтического профиля. Методические рекомендации. М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998. 45 с.
10. Захарова Ю.А., Падруль М.М., Николаева А.М. и соавт. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии. Методические рекомендации. Пермь, 2007. 29 с.
11. Субботин А.В., Функнер Е.В., Урман М.Г. и соавт. Применение секстафага в комплексной антибактериальной терапии инфицированного панкреонекроза // Здоровье и образование: Материалы междунар. науч.-практ. конф. Пермь, 2006. С. 30-31
12. Захарова Ю.А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь. 2004. 133 с.
13. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей - важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов "ИмБио", Нижний Новгород, Вакцинология, 2006, с. 3.
14. Гаранин Б.А., Аникина Т.А. Данные многолетнего изучения специфической активности бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов "ИмБио". Инфекционная больница № 23. Нижний Новгород, Вакцинология, 2006, с. 4.
15. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11, No 3. P. 551-581.

Контактная информация:

Акимкин Василий Геннадьевич – зав. кафедрой дезинфектологии
1 МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор. Тел.: (495) 922-69-59

Дарбеева Ольга Сергеевна – зав. лабораторией бактериофагов ГИСК им. Л.А. Тарасевича, к.м.н. Тел.: (499) 241-31-07

Колков Виктор Федорович – врач эпидемиолог КБН⁸³ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 344-59-11