

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ХИРУРГИИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Мохов Е.М., Кадыков В.А., Морозов А.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, e-mail: ammorozovv@gmail.com

В данной статье представлен литературный обзор по применению препаратов бактериофагов в хирургии. Проблема антибиотикорезистентности, а в некоторых случаях и поливалентной антибиотикорезистентности весьма актуальна в настоящее время, в связи с чем необходимы поиски новых решений профилактики и лечения гнойных абдоминальных процессов. В изученной отечественной и иностранной литературе найдено незначительное количество источников, посвященных применению бактериофагов непосредственно в абдоминальной гнойной хирургии. Представляется необходимым проведение дальнейших исследований в данном направлении, целью которых является улучшение результатов хирургического лечения острого аппендицита, который в настоящее время занимает первое место среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, а также другой острой хирургической патологии за счет снижения частоты инфекционных послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: бактериофаг, антибиотик, антибиотикорезистентность, аппендицит, гнойная инфекция, кишечная палочка.

PROSPECTS FOR THE USE OF BACTERIOFAGES IN SURGERY OF ACUTE APPENDICITIS

Mokhov E.M., Kadykov V.A., Morozov A.M.

Public budgetary educational institution of higher education "Tver state medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, e-mail: ammorozovv@gmail.com

This article presents a literature review of the use of bacteriophages in surgery. The problem of antibiotic resistance, and in some cases the polyvalent antibiotic resistance is highly relevant, so it's necessary to find new prevention solutions and the treatment of abdominal septic processes. The small number of sources on the use of bacteriophages directly into the abdominal purulent surgery is detected of national and foreign literature during our study. It is necessary to provide further research in this area, which is aimed to improve the results of surgical treatment of acute appendicitis, which is currently ranked first among all acute surgical diseases of the abdominal cavity, and other acute surgical pathology by reducing the rate of infectious postoperative complications.

Keywords: bacteriophage, the antibiotic, antimicrobial resistance, appendicitis, purulent infection, Escherichia coli.

Термин «абдоминальная инфекция» в хирургии включает в себя значительную группу инфекционных процессов, развивающихся при колонизации микроорганизмами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также персистенции инфекционных агентов в других областях брюшной полости [8]. После хирургических вмешательств общая частота развития инфекционных осложнений при операциях на органах брюшной полости составляет 6,9 % [20].

В настоящее время в России аппендицит является наиболее частой причиной острой абдоминальной патологии [17]. По распространенности аппендицит является наиболее частым, а именно 89,1 % среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. 4–5 случаев на 1000 человек в год составляют средние значения заболеваемости,

необходимо отметить, что данные показатели имеют сходные значения в разных странах. На основании данных отечественных авторов можно проследить определенную закономерность, проявляющуюся в возрастании заболеваемости острым аппендицитом при наличии данного заболевания в анамнезе у родственников 1 и 2 линии родства, особенно хорошо это явление прослеживается у лиц женского пола [5]. Летальность больных с диагнозом острый аппендицит составляет по данным разных исследователей от 0,14 % до 0,5 %, а у пациентов преклонного возраста достигает 4,6 %, превышая среднестатистические показатели в 10 раз. Появление лапароскопической техники ознаменовало новый этап в хирургии острого аппендицита. Лапароскопическая операция не является более простым вмешательством, чем открытая, а зачастую гораздо сложнее, что уже таит в себе почву для постоперационных осложнений [4]. Одним из них является непосредственно влияние карбоксиперитонеума на вегетативную нервную систему, что может привести к дискоординации сердечной деятельности [3].

Количество ранних инфекционных осложнений после лапароскопической аппендэктомии практически не уменьшилось, а по некоторым данным частота постоперационных инфильтратов несколько возросла. Кроме того, появились новые виды осложнений, связанные с использованием электрохирургической техники. Вопросы послеоперационных осложнений вообще и, в частности, при аппендэктомиях остаются актуальными, несмотря на технический прогресс, и, значит, требуют поисков путей их профилактики.

Значительную роль в развитии патологического процесса занимают грамотрицательные бактерии, в частности *Klebsiella* spp., *E. coli* и *Proteus* spp., плазмидные ферменты которых способны разрушать цефалоспорины III и даже IV поколения, таким образом, становится чрезвычайно актуальным для клинической практики использование альтернативных методов лечения в условиях нарастающего уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов. Особенно большую опасность представляет возбудитель инфекций мочевыводящих путей *E. coli*, устойчивый ко многим антибактериальным препаратам: фторхинолонам, ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину [35]. Помимо возбудителей патологического процесса, большое значение на течение заболевания имеет иммунологический статус больного, который в некоторых случаях становится определяющим [6].

Появление лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов ставит под угрозу фундаментальные принципы, на которых основывается современная антибактериальная химиотерапия [19]. Согласно исследованиям, проведенным в Университете Бонна в период с марта 2012 года по февраль 2016 года, к антибиотикам из

группы цефалоспоринов выработалась множественная резистентность у группы патогенных микроорганизмов. Неэффективность ранней антибактериальной терапии является нередкой причиной смерти пациентов [18]. Согласно статистическим данным, в 2012 году во Франции было зафиксировано около 12500 смертей из-за инфекций, вызванной множественной лекарственной устойчивостью бактерий [33].

На данный момент на рынке лекарственных средств широко представлены лекарственные средства, в чей состав входят бактериофаги. Фармацевтические компании выпускают препараты бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и других систем и органов, вызванных основными штаммами *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp [11].

Бактериофаг (бактерии + греч. *phagos* – пожирающий) – вирусы, наиболее распространенный в биосфере биологический объект. Бактериофаг – это вирус, который инфицирует бактерию путем инъекции генома фага в цитоплазму бактерии и используют клетку-хозяина как механизм для размножения. Фаги распространяются внутри бактерии-хозяина и производят деполимеразы, которые гидролизуют внеклеточные биопленки полимеров.

Бактериофаги были обнаружены 100 лет тому назад. В 1896 г. Эрнест Ханкин сообщил, что воды рек Ганга и Джамна в Индии обладают значительной антибактериальной активностью, которая сохранялась после прохождения через фарфоровый фильтр с порами очень малого размера, но устранялась при кипячении [27]. Наиболее подробно изучал он действие неизвестной субстанции на *Vibrio cholerae* и предположил, что она ответственна за предупреждение распространения эпидемий холеры, вызванных употреблением воды из этих рек. Однако в последующем он не объяснил этот феномен. В 1898 г. впервые перевиваемый лизис бактерий (сибиреязвенной палочки) наблюдал русский микробиолог Н.Ф. Гамалея. Официально бактериофаги были открыты почти через 20 лет независимо друг от друга Ф. Туортом совместно с А. Лондом и Ф. Д'Эрелем как фильтрующиеся, передающиеся агенты разрушения бактериальных клеток. Английский ученый Ф. Туорт в 1915 г. описал явление лизиса у гнойного стафилококка и открыл первый «вирус, пожирающий бактерии», когда наблюдал любопытное дегенеративное изменение – лизис в культурах стафилококков из лимфы теленка [21]. Д'Эрель предложил использование бактериофагов для лечения бактериальных инфекций у человека и животных в начале 20-го века. Такой подход, однако, не был широко принят на Западе. После появления антибиотиков в 1940-х годах, исследование бактериофагов было продолжено на более фундаментальном уровне. В то же время, фаготерапия широко применялась в Советском Союзе в результате плодотворного сотрудничества Д'Эрелля со своими грузинскими коллегами. В Западной Европе

бактериофаги не находили активного применения из-за эффективности антибиотикотерапии. В Западной медицине потенциал фаговой терапии инфекционных заболеваний не был полностью использован из-за уникальной фармакокинетики и узкого спектра действия. Однако в результате увеличивающейся резистентности бактерий к антибиотикам применение бактериофагов становится актуальным [18]. На сегодняшний день существует целый ряд медицинских препаратов, содержащих бактериофаги, доступные на фармацевтическом рынке. Грузинские и российские компании разработали несколько препаратов для лечения и профилактики желудочно-кишечных инфекций, гнойных инфекций и дизентерии, вызванных всеми основными штаммами стафилококков, стрептококков и энтеробактерий. Сегодня знания о цикле жизнедеятельности бактериофагов, их возможностях клинического применения обширнее, чем в 1930-е годы, когда фаготерапия впервые появилась и начала распространяться во многих странах [5].

Главные положительные качества бактериофагов в качестве лекарственных средств заключаются в их тропности к соответствующим бактериям, полном отсутствии побочных эффектов как со стороны ЖКТ, так и со стороны других органов и систем организма, а также сочетание со всеми видами антибактериальной терапии. Отличительными чертами являются возможность применения у пациентов с аллергическими реакциями к антибиотикам, отсутствие токсических и тератогенных эффектов, возможность фаготерапии у иммунокомпрометированных пациентов, что доказано в зарубежных исследованиях [36].

Бактериофаги могут использоваться не только для лечения, но и для профилактики бактериальных инфекций и случаев бактерионосительства [39]. Зарубежными авторами отмечается возможность стимуляции факторов специфического и неспецифического иммунитета (что особенно значимо при лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний) [20]. Повышение продукции эндогенного γ -интерферона стимулирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы (i-NOS), в свою очередь повышение продукции NO приводит к купированию болевого синдрома [16].

Препараты бактериофагов отличаются широким спектром антибактериальной активности. Они эффективны даже в отношении штаммов бактерий, которые отличаются поливалентной антибиотикорезистентностью. По отношению к клиническим штаммам бактерий препараты бактериофагов проявляют 72–98 % чувствительности. Бактериофаги эффективны даже тогда, когда все другие способы лечения были опробованы и оказались неэффективны [32].

Фаги не обладают сродством к эукариотическим клеткам, не обладают каким-либо метаболическим действием, оказывающим влияние на организм [24]. Они специфичны и действуют на определенные рода и виды бактерий, что позволяет избирательно действовать

на патогенные бактерии [13]. Бактериофаги широко распространены во внешней среде и являются природными ограничителями распространения бактерий. В этой связи абсолютно оправдан интерес к их применению в профилактике и лечении бактериальных инфекций [1].

В ходе ряда исследований бактериофаги продемонстрировали высокую эффективность при лечении инфекции, находящейся в составе биопленок, борьба с которыми является на настоящий момент одним из приоритетных направлений клинической медицины и микробиологии [34]. Биопленка представляет собой интегральное, строго упорядоченное сообщество колоний микроорганизмов на поверхности различных сред, продуцирующим экстрацеллюлярный полимер в качестве оболочки, практически непроницаемый для антибактериальных препаратов. Способность бактерий организовывать биопленку – условие их выживания на поверхности тканей или медицинских объектов (катетеры, имплантаты) [25].

Бактериофаг благодаря производству проникающих ферментов, таких как эндолизины, имеет возможность преодолевать защитные «барьеры», тем самым вызывая лизис бактериальных клеток [38]. Лизины – муреиновые гидролазы, произведенные бактериофагом, которые действуют на клеточную стенку бактерии-хозяина, чтобы освободить потомство фагов [31].

Данные последних десятилетий свидетельствуют о следующих преимуществах фаготерапии над «классической» антибактериальной концепцией: в процессе жизненного цикла фаги самостоятельно регулируют свою численность, так как размножаются только до тех пор, пока имеются чувствительные бактерии, а затем постепенно элиминируются из организма и окружающей среды [21]. Бактериофаги являются привлекательным методом для создания новых биологических лекарственных препаратов [35]. Бактериофаги могут предложить инновационные способы лечения, которые можно сочетать или чередовать с применением антибактериальной терапии. Фаги могут усилить наши возможности для лечения бактериальных инфекций [40]. Бактериофаги уже давно были предложены в качестве альтернативной терапии против устойчивых к антибиотикам бактерий, таких как кишечная палочка [28]. Многолетняя клиническая практика применения препаратов фагов при кишечных инфекциях свидетельствует об их эффективности в 77–93 % случаев [26].

Экспериментальные исследования различных групп ученых подтверждают безопасность и высокую эффективность при лечении инфицированных ран и ожогов монотерапией бактериофагами [16].

Знания, накопленные на сегодняшний день в области генетики бактерий, свидетельствует о важной роли фагов в профилактике и лечении внутрибольничных

инфекций [30]. Однако бактериофаги действуют только на внеклеточные бактерии, что ограничивает их применение [28].

Применение бактериофагов в медицине полностью безопасно [23]. Это подтверждают двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования, выполненные независимыми лабораториями, помимо этого они подтверждают эффективность фаготерапии и даже ставят ее выше антибиотикотерапии при наличии в очаге инфекции полирезистентной микрофлоры [29]. Бактериофаги показывают высокую бактерицидную активность вне зависимости от методики исследования и инкубационного периода [14].

Механизм действия бактериофагов позволят их использовать в комбинации с антибиотиками в клинической практике. Отличительная особенность бактериофагов заключается в отсутствии влияния на другие группы веществ, такие как антибактериальные препараты и пробиотики [9]. Описаны случаи лечения ассоциированных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Pseudomonasaeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, в особенности метициллинрезистентного, комбинированной терапией антибактериальными препаратами и препаратами бактериофагов, в результате лечение имело высокую эффективность [7]. В последнее время новым направлением стало лечение бактериофагами инфицированных ран [12].

В отечественных исследованиях применения фаготерапии у больных ожоговой травмой (Е.Б. Лазарева, С.В. Смирнов, В.Б. Хватов 2001 г.) отмечен результат перорального применения лечебных бактериофагов в более быстром купировании гнойно-септические осложнений, а также более быстрой нормализации температуры тела и очищении раны по сравнению с контрольной группой [3]. В гинекологической практике наибольшее значение нашли комбинированные препараты фагов вследствие их эффективности при инфекциях, вызванных ассоциациями инфекционных агентов. При хронических заболеваниях возможно определение чувствительности возбудителя к фаговым препаратам, по результатам которой можно использовать монокомпонентные поливалентные фаговые препараты. У женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, получавших комбинированную антибиотико- и фаготерапию, выздоровление наступало быстрее, нежели у женщин, принимавших только антибиотики (в среднем 5,8 против 8,7 сут. соответственно). Эффективность фаготерапии у пациенток с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища составила 85,7 против 71,4 % в группе пациенток, лечившихся метронидазолом интравагинально [10].

В то же время в литературе нет данных при лечении острого деструктивного аппендицита и другой гнойной патологии брюшной полости.

На российском фармацевтическом рынке существуют на сегодняшний момент различные препараты бактериофагов, представленные моновалентными культурами (дизентерийный, сальмонеллезный, клебсиелезный, протейный, стрептококковый, стафилококковый, синегнойный), так и препараты, содержащие в своем составе несколько видов вирусов наиболее распространенных серотипов. Одним из таких доступных препаратов является «Секстафаг» отечественной компании ФГУП «НПО «Микроген».

Представляется весьма целесообразным применение упомянутых биопрепаратов для профилактики и лечения гнойных процессов в брюшной полости, с возможностью применения как монотерапии, так комбинированной терапии в сочетании с антибиотиками, противовоспалительными и химиопрепаратами.

Список литературы

1. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике // Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2014. – 39 с.
2. Голубев А.А., Зуева В.А., Еремеев А.Г., Шпак Л.В., Кононова А.Г., Иванова О.В. Характер изменений вегетативной регуляции сердечного ритма при лапароскопическом оперативном вмешательстве с использованием напряженного карбоксиперитонеума // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 13-21.
3. Лазарева Е.Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиоценозов при гнойно-воспалительных процессах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 51с.
4. Морозов А.М., Жукова Д.А. Результаты лечения острого аппендицита // Материалы 61-й научной конференции студентов «Молодёжь, наука, медицина», Тверь, 23 апреля 2015 г., РИЦ ТГМА 2015 г. – С. 138-141.
5. Морозов А.М., Бакрадзе А.З., Демина А.А., Протопопова А.П., Ядыкина И.С. Роль наследственного фактора при остром аппендиците // Молодежь и медицинская наука: материалы IV межвузовской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием (24 ноября 2016 г.). – Тверь: ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, 2016. – 215 с.
6. Мохов Е.М., Марасанов С.Б., Кадыков В.А., Амруллаев Г.А. Прогнозирование и фармакологическая коррекция течения раневого процесса при хирургическом лечении острых гнойных заболеваний // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С.21-25.
7. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [текст]: Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 9

июня 2003 г. № 231. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://rudocor.net/medicine/bz-bw/med-amnut/index.htm>.

8. Петрова М.Б., Мохов Е.М., Жеребченко А.В. Морфологическая оценка течения фазы воспаления при заживлении экспериментальной раны, зашитой с помощью нового биологически активного шовного материала // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №7-2. – С.353-356.

9. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита : дис ... канд. биологических наук: 03.00.07 / Султанов Назиф Мударисович; [Место защиты: Башкирский научный центр]. – Уфа, 2007. – 94 с.

10. Шигина Ю.В. Возможности фаготерапии в гинекологической практике // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. – 2015. – №11. – С.50-53.

11. Bardy P., Pantucek R., Benesik M., Doskar J. Genetically modified bacteriophages in applied microbiology // *J. Appl Microbiol.* 2016. 121(3), pp. 618-33.

12. Briusov P.G., Zubritskii V.F., Islamov R.N., Nizovoi A.V., Fominykh E.M. Phagoprophylaxis and bacteriophage treatment of surgical infections // *Voen. Med. Zh.* 2011. 332(4), pp. 34-9.

13. Goren M.G., Yosef I., Qimron U. Programming Bacteriophages by Swapping Their Specificity Determinants // *Trends Microbiol.* 2015. 23(12), pp. 744-6.

14. Karamodini M.K., Fazli-Bazzaz B.S., Emamipour F., Ghannad M.S., Jahanshahi A.R., Saed N., Sahebkar A. Antibacterial efficacy of lytic bacteriophages against antibiotic-resistant *Klebsiella* species // *Scientific World Journal.* 2011. 7; 11, pp. 1332-40.

15. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics // *Trends Biotechnol.* 2010. 28(12), pp. 591-5.

16. Hartrick C.T. Increased production of nitric oxide stimulated by interferon- γ from peripheral blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome / C.T. Hartrick // *Neuroscience Lett.* 2002. Vol. 323, pp. 75-77.

17. Lopez-Valdes J.C., Escarcega-Servin R. Appendicitis in neonatal (AN) patients with secondary necrotizing enterocolitis (ECN) due to sepsis in the uterus: a case report // *Gac. Med. Mex.* 2016, pp. 419-23.

18. Nakonieczna A., Cooper C.J., Gryko R. Bacteriophages and bacteriophage-derived endolysins as potential therapeutics to combat Gram-positive spore forming bacteria // *J. Appl Microbiol.* 2015. 119(3), pp. 620-31.

19. Orndorff P.E. Use of bacteriophage to target bacterial surface structures required for virulence: a systematic search for antibiotic alternatives // *Curr Genet.* 2016. 62(4), pp. 753-757.

20. Parmar K.M., Hathi Z.J., Dafale N.A. Control of Multidrug-Resistant Gene Flow in the Environment Through Bacteriophage Intervention // *Appl Biochem. Biotechnol.* 2016.
21. Przerwa A., Zimecki M., Switala Jelen K. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions // *Med. Microbiol. Immunol.* 2006. 31 (1), pp. 1–8.
22. Przerwa A., Lusiak-Szelachowska M., Dabrowska K., Kurzepa A., Boratynski J., Syper D., Pozniak G., Lugowski C., Gorski A. Bacteriophage preparation inhibition of reactive oxygen species generation by endotoxin-stimulated polymorphonuclear leukocytes. 2008. Feb. 131(2), pp. 233-42.
23. Rhoads D.D., Wolcott R.D., Kuskowski M.A., Wolcott B.M., Ward L.S., Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial // *J. Wound Care.* 2009. 18(6), pp. 237-8, 240-3.
24. Rios A.C., Moutinho C.G., Pinto F.C., Del Fiol F.S., Jozala A., Chaud M.V., Vila M.M., Teixeira J.A., Balcao V.M. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art // *Microbiol. Res.* 2016. 191, pp. 51-80.
25. Sarojini V. Protocols for Studying Inhibition and Eradication of Bacterial Biofilms by Antimicrobial Peptides // *Methods Mol. Biol.* 2017. 1548, pp. 323-330.
26. Sharma S., Chatterjee S., Datta S., Prasad R.1., Dubey D., Prasad R.K., Vairale M.G. Bacteriophages and its applications: an overview // *Folia Microbiol (Praha).* 2016.
27. Silva J.L., Hirata R.D., Hirata M.H. Bacteriophage: laboratorial diagnosis and phage therapy // *Braz. J. Microbiol.* 2009. 40(3), pp. 547-9
28. Singla S., Harjai K., Katare OP., Chhibber S. Encapsulation of Bacteriophage in Liposome Accentuates Its Entry in to Macrophage and Shields It from Neutralizing Antibodies // *PLoS. One.* 2016. 26; 11(4).
29. Singla S., Harjai K., Raza K., Wadhwa S., Katare OP., Chhibber S. Phospholipid vesicles encapsulated bacteriophage: A novel approach to enhance phage biodistribution // *J. Virol. Methods.* 2016. 236, pp. 68-76.
30. Skurnik M., Kiljunen S. Possibilities of bacteriophage therapy // *Duodecim.* 2016. 132(8), pp. 712-9.
31. Skurnik M., Strauch E. Phage therapy: facts and fiction // *Int. J. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 296 (1), pp. 5–14.
32. Sliwa-Dominiak J., Suszynska E., Pawlikowska M., Deptuła W. Chlamydia bacteriophages // *Arch Microbiol.* 2013. 195(10-11), pp. 765-71.
33. Sunagar R., Patil S.A., Chandrakanth R.K. Bacteriophage therapy for Staphylococcus aureus bacteremia in streptozotocin-induced diabetic mice // *Res. Microbiol.* 2010. 161(10), pp. 854-60.

34. Verma V., Harjai K., Chhibber S. Structural changes induced by a lytic bacteriophage make ciprofloxacin effective against older biofilm of *Klebsiella pneumonia* // *Biofouling*. 2010. 26(6), pp. 729-37.
35. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. 69(9), pp. 2326-36.
36. Vinodkumar C.S., Makari H.K., Srinivasa H. et al. Bacteriophage therapy: A potential use of phages in medical field // *Res. Rev. BioSciences*. 2009. Vol. 12, pp. 22–28.
37. Xu Y., Liu Y., Liu Y., Pei J., Yao S., Cheng C. Bacteriophage therapy against *Enterobacteriaceae* // *Viol Sin.* 2015. 30(1), pp. 11-8.
38. Wang Y.1., Lu C. Bacteriophage lysins: progress and perspective--a review // *Wei Sheng Wu XueBao*. 2009. 49(10), pp. 1277-81.
39. Wright C.H. Hawkins et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy // *Clinical Otolaryngology*. 2009. Vol. 34, Issue 4, pp. 349-357.
40. Zueva L.P., Aslanov B.I., Akimkin V.G. Contemporary view on the role of bacteriophages in evolution of nosocomial strains and prophylaxis of healthcare associated infections // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2014 (3), pp. 100-7.