

ПРИМЕНЕНИЕ ФАГОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОЖГОВЫХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.3.12

УДК 616–001.17:615.398:579.8

Поступила 2.12.2019 г.



А.Е. Леонтьев, к.м.н., научный сотрудник группы изучения термической травмы Университетской клиники;
И.В. Павленко, младший научный сотрудник группы изучения термической травмы Университетской клиники;
О.В. Ковалишена, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины;
Н.В. Саперкин, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины;
А.А. Тулупов, младший научный сотрудник группы изучения термической травмы Университетской клиники;
В.В. Бесчастнов, д.м.н., научный сотрудник группы изучения термической травмы Университетской клиники

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

После выхода больного из состояния ожогового шока ведущей проблемой, замедляющей процессы выздоровления и являющейся основной причиной летального исхода, по праву считаются местные инфекционные осложнения. После нарушения целостности кожного покрова микроорганизмы беспрепятственно проникают во внутреннюю среду макроорганизма, вызывая развитие септического состояния с полиорганный недостаточностью. Широкое и зачастую бесконтрольное применение антибактериальных препаратов в лечебной практике приводит к появлению у микроорганизмов множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistance — MDR).

В последнее время все большее значение приобретает введение в практическую деятельность препаратов, изготовленных на основе бактериофагов. Это подтверждается ростом интереса к данной области фармакологии, разработкой специальных программ, направленных на изучение процессов взаимодействия фага с бактериальной клеткой.

В обзоре представлены основные виды бактерий, отнесенных к группе MDR-патогенов, факторы риска заражения пациентов. Демонстрируются механизмы избирательного действия частиц фага на бактериальную клетку, возможности применения фаготерапии в лечении ожоговой травмы (экспериментальные и клинические данные), раскрываются новые положительные свойства фагов, связанные с изменениями в иммунном статусе макроорганизма при взаимодействии с частицами бактериофагов.

Ключевые слова: ожоги; микрофлора ожоговых ран; антибиотикорезистентность; MDR-микроорганизмы; бактериофаги; фаготерапия при ожогах.

Как цитировать: Leontyev A.E., Pavlenko I.V., Kovalishena O.V., Saperkin N.V., Tulupov A.A., Beschastnov V.V. Application of phagothrapy in the treatment of burn patients (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(3): 95–104, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.12>

English

Application of Phagothrapy in the Treatment of Burn Patients (Review)

A.E. Leontyev, MD, PhD, Researcher, Group for Thermal Trauma Study, University Clinic;
I.V. Pavlenko, Junior Researcher, Group for Thermal Trauma Study, University Clinic;
O.V. Kovalishena, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology, and Evidence-Based Medicine;
N.V. Saperkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology, and Evidence-Based Medicine;
A.A. Tulupov, Junior Researcher, Group for Thermal Trauma Study, University Clinic;
V.V. Beschastnov, MD, DSc, Researcher, Group for Thermal Trauma Study, University Clinic

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Treatment of patients with a burn injury is a complex process involving multicomponent multidirectional intensive therapy of the majority of organs and systems damaged by thermal effects on the skin, alternating with repeated surgical interventions aimed at removing nonviable tissues with subsequent plastic closure of wound defects. After the recovery from the burn shock, local infectious complications are considered to be the leading problem that decelerates the process of recovery and is the main cause of lethal outcomes. Since the skin

Для контактов: Павленко Илья Викторович, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru

integrity is broken, microorganisms penetrate readily into the internal environment of the human organism resulting in a septic state with multiple organ failure. A widespread and often uncontrollable use of antibacterial drugs in medical practice has led to the emergence of multiple drug resistance (MDR) in microorganisms.

Introduction of drugs made on the basis of bacteriophages into practice is presently becoming increasingly important. This is confirmed by the growing interest in this field of pharmacology, the development of special programs aimed at studying the processes of phage and bacterial cell interaction.

This review presents the main types of bacteria pertaining to MDR pathogens, principles of their classification, and the risk factors for infecting patients. The mechanisms of the selective action of phage particles on a bacterial cell and the possibility of using phage therapy in the treatment of burn injury (experimental and clinical data) based on the analysis of foreign literature are demonstrated as well as new positive properties of phages related to the changes in the macroorganism immune status caused by the interaction with bacteriophage particles.

Key words: burns; microflora of burn wounds; antibiotic resistance; MDR microorganisms; bacteriophages; phagotherapy in burns.

Введение

В течение последних десятилетий летальность при ожоговой травме постепенно снижалась, что в значительной степени связано с развитием медицинской техники, достижениями в области интенсивной терапии и совершенствованием методов хирургического лечения, таких как некрэктомия и аутодермотрансплантация [1–3]. И все же, несмотря на снижение летальности в остром периоде, повышение выживаемости в отдаленном периоде остается сложной и нерешенной задачей — в основном из-за сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции [4–6]. Сепсис с полиорганной недостаточностью (Сепсис-3), которому часто предшествуют местные инфекционные осложнения, в настоящее время является основной причиной смерти как у детей, так и у взрослых пациентов с ожогами [7–10].

Антибиотикорезистентность микрофлоры при ожогах

Антибиотики с момента их открытия в начале прошлого века служат основным, а зачастую и единственным средством лечения бактериальных инфекций. Однако восемь десятилетий широкого, часто неизбирательного использования привели к общему снижению их эффективности. В настоящее время серьезной проблемой являются бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (multiple drug resistance — MDR). Устойчивость к лекарственным препаратам, о которой впервые стало известно практически сразу после изобретения пенициллина, в настоящее время стала серьезным препятствием в борьбе с инфекцией во всем мире. По данным зарубежной статистики, каждый год в ЕС около 25 000 пациентов умирают от инфекций, вызываемых бактериями с MDR [11, 12].

В клинической практике раневые дефекты считаются колонизированными микроорганизмами с MDR в том случае, когда при посеве выявляются культуры устойчивых к метициллину *Staphylococcus aureus*, а

также устойчивых к ванкомицину энтерококков, и/или микроорганизмов, устойчивых к бета-лактамазам расширенного спектра (ESBL) [13].

Пациенты, колонизированные MDR, являются источниками госпитальной инфекции и становятся потенциальными ее передатчиками в условиях стационара. Имея это в виду, американские исследователи [14] изучали влияние MDR у ожоговых пациентов на выживаемость и продолжительность пребывания в стационаре, а также роль MDR в развитии таких осложнений, как острая почечная недостаточность, сепсис и полиорганная недостаточность. Результаты исследования убедительно показали, что инфекции, вызванные MDR, связаны с большим количеством хирургических процедур, более длительным искусственным вентилированием легких, большим количеством антибиотиков и более длительной госпитализацией. Вполне обоснованы опасения, что серьезные травмы или ожоги могут служить входными воротами для угрожающих жизни инфекционных агентов, как это было в доантибиотическую эру [15].

Наиболее известными причинами антибиотикорезистентности считаются нерациональное применение антибиотиков [16, 17], а также их широкое использование в животноводстве [18–20]. Чаще всего инфекционные осложнения вызывают штаммы тех видов микроорганизмов, с которыми макроорганизм сталкивается ежедневно [21–24]. Часто у пациентов с ожогами профилактика и лечение местной инфекции особенно затруднены из-за нарушения иммунного ответа. Кроме того, сложный каскад биохимических реакций приводит к «системному апоптотическому ответу» и, следовательно, к иммуносупрессии, которая нарушает работу нормальных механизмов защиты от инфекции [25, 26]. Комбинация ослабленного иммунного ответа, характеризующегося снижением функции Т-клеток после травмы [27, 28], и разрушения защитного кожного барьера от ожоговой травмы [29, 30], позволяющего патогенам легко распространяться по всему организму, а также длительных госпитализаций с несколькими хирургическими процедурами обуславливает повышенный риск инфекционных осложнений у ожоговых больных.

У таких пациентов на фоне нарушения собственного микробиома и иммунного дисбаланса из комменсальной микробиоты могут развиваться высоковирулентные и устойчивые варианты микроорганизмов [31].

Все изложенное объясняет следующую закономерность: если пациенты с ожоговой травмой выживают в течение первых 72 ч, то наиболее частой причиной смерти в дальнейшем являются местные и общие инфекционные осложнения. По данным работ [32–35], в первые дни госпитализации ожоговых больных в ранах преобладают чувствительные к антимикробным препаратам грамположительные микроорганизмы, а позднее обнаруживается более устойчивая грамотрицательная микрофлора. Такая ситуация обуславливает выбор эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с тяжелыми ожогами.

Ожоговые раны особенно чувствительны к инфекции по нескольким причинам. Разрушение эпидермального барьера в сочетании с денатурацией белков и липидов создает благоприятную среду для роста микробов [36, 37]. В связи с тем, что невозможно создать необходимую концентрацию системно вводимых антибиотиков в поврежденной ткани с нарушенным кровообращением, становится все более актуальным местное использование антимикробных препаратов [38, 39].

Установлено, что наиболее распространенными этиологическими агентами местных инфекционных осложнений у ожоговых пациентов являются *Pseudomonas aeruginosa* [40–42], *S. aureus* и *Acinetobacter baumannii* [43–45].

По данным D.C. Church с соавт. [46], наиболее распространенным микроорганизмом, колонизирующим ожоговые раны в ранний период, остается *S. aureus*. В то же время *P. aeruginosa* известна как наиболее частая причина угрожающей жизни инфекции у таких пациентов. Оба возбудителя, особенно *P. aeruginosa*, известны своей природной и приобретенной устойчивостью ко многим антибиотикам. Неоднократно сообщалось, что в ожоговых отделениях антибиотикорезистентные штаммы *P. aeruginosa* вызывают внутрибольничные вспышки инфекции [47–50].

Неуклонный рост устойчивости к антибиотикам возбудителей инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, в сочетании с высокой восприимчивостью ожоговых ран к инфекции и сложностью системного применения антибиотиков с целью санации поврежденных тканей, сделали разработку новых эффективных противомикробных препаратов для лечения ожоговых инфекций одной из стремительно развивающихся областей медицины. Очень перспективным выглядит использование бактериофагов для борьбы с инфекцией [51, 52].

Бактериофаги в лечении ожоговых больных

Бактериофаги, или фаги, — наиболее распространенные организмы на Земле и естественные контролеры численности бактерий. Они являются «виру-

сами» для бактерий и способны лизировать среди прочих штаммы вирулентных микроорганизмов независимо от чувствительности этих штаммов к антибиотикам. Такое свойство позволяет использовать бактериофаги в качестве альтернативного средства борьбы с инфекцией, которое может сочетаться или чередоваться с антибиотикотерапией и способно улучшить результаты лечения бактериальных инфекций [53–55].

Началом применения бактериофагов для лечения всех видов бактериальных инфекций стали 20-е годы XX в. С этого времени они начали использоваться в России, Грузии, Польше и др. [56, 57]. Отечественные ученые активно исследуют возможность использования бактериофагов для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями [58–62]. В последние годы отмечается рост интереса к бактериофагам и во всем мире [63, 64]. Одной из ведущих научных организаций, занимающихся изучением бактериофагов, остается Институт бактериофагов, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиавы в Тбилиси (Грузия). Серьезная работа по изучению фаготерапии ведется в Институте иммунологии и экспериментальной терапии им. Л. Гиршфельда во Вроцлаве (Польша). Однако необходимо подчеркнуть, что на Западе появление антибиотиков, которые проявляют более широкий спектр активности и которые легче производить в больших количествах (т.е. коммерчески более выгодных), оттеснило фаговую терапию на периферию медицинской науки. Кроме того, в западной медицине существуют серьезные препятствия, мешающие внедрению клинического применения фагов. В ЕС и США дискуссии между малыми и средними фармацевтическими предприятиями и компетентными органами привели к классификации бактериофагов в качестве лекарственных средств (биологических препаратов), регулируемых, в частности, Европейским кодексом сообщества о лекарственных средствах для использования человеком (Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г.). После этого шага путь лицензирования бактериофагов как лекарственного средства стал сложен и дорог. Серьезным фактором явилось и то, что получить финансирование для разработки фагов в качестве лекарственных средств довольно трудно, поскольку вопрос защиты интеллектуальной собственности на виды фагов (продуктов природы) не отрегулирован. Наконец, не менее важным моментом стало негативное восприятие фаговой терапии, которое связано с ложным восприятием вирусов: часто фаги идентифицируются (причем без нюансов) как «убийцы» и «враги жизни» [65].

По данным I.R. Sooper [66], до последнего времени на Западе фаги использовались для борьбы с микробной контаминацией пищевых продуктов, а фаговых лекарственных препаратов, разрешенных для лечения человека, не было. В связи с этим основная часть клинических испытаний бактериофагов, проводимых в Европе, выполнялась в соответствии

с требованиями ст. 37 Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. (непроверенные вмешательства в клинической практике).

По мнению L.P. Villareal [67], фаготерапию для каждого конкретного больного лучше проводить небольшими сериями индивидуальных фаговых препаратов. Упрощение порядка использования бактериофагов как незарегистрированных лекарственных средств может быть достигнуто с помощью так называемого сочувственного применения из соображений гуманности (обозначаемого также англ. термином «compassionate use»). Этот подход приемлем для экспериментальной терапии тяжелых бактериальных инфекций у больных с неудачным лечением антибиотиками. Примечателен пример Бельгии, где для облегчения доступа к фаготерапии была разработана и законодательно закреплена концепция «магистральных фагов». Подобный подход гарантирует получение фаговых препаратов пациентами и позволяет «обходить препятствия», связанные с коммерческим производством [68–70].

Несмотря на указанные сложности, в мире стало увеличиваться количество случаев использования фагов. Врачи Египта лечили 30 пациентов с ожоговыми ранами в течение 5–17 дней при помощи повязок с раствором бактериофага. При этом на одного пациента было использовано от 15 до 47 повязок [71]. Это исследование не было контролируемым клиническим испытанием, но продемонстрировало безопасность применения бактериофагов при лечении ожоговых ран. В. Weber-Dąbrowska с соавт. [72] сообщили о лечении 49 ожоговых ран у пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и/или *Proteus spp.* 42 пациента полностью выздоровели, а состояние остальных 7 больных заметно улучшилось. D. Jikía с соавт. [73] показали успешные результаты лечения локальных лучевых поражений у двух пациентов с использованием нового биоразлагаемого препарата, способного к замедленному высвобождению фагов и ципрофлоксацина. Это же изделие успешно использовано в Грузии при лечении 22 пациентов с хроническими ранами на фоне венозной патологии после неудачи стандартной терапии [74]. В Великобритании J.A. Marza с соавт. сообщили о случае лечения 27-летнего мужчины с глубокими ожогами, у которого отсутствие закрытия ран было связано с лизисом аутодермотрансплантатов на фоне инфицирования *P. aeruginosa* [75]. Пересаженные трансплантаты быстро разрушались, несмотря на адекватную антибиотикотерапию. В начале лечения бактериофагами отмечалось увеличение концентрации микрофлоры в ране в 43–1200 раз. Через три дня применения фаготерапии *P. aeruginosa* уже не высевалась из раны, а выполненная аутодермотрансплантация была успешной.

В настоящее время в связи с пандемией MDR-бактерий терапевтическое использование фагов переживает ренессанс и в западном мире [76]. Стало формироваться быстро растущее «сообщество исследователей фагов». Например, в 2017 г. в

Германии проведен первый европейский симпозиум по фаготерапии. В ходе трехдневной конференции участники из 20 стран обсудили нерешенные вопросы и проблемы, связанные с фаговой терапией и применением фагов в целом. Видимым результатом стало основание Национального фагового форума (www.nf-phagen.de) [77].

По мнению участников указанного симпозиума, аргументами «pro phage» могут служить следующие факторы [78]:

- высокая специфичность фагов позволяет избежать дисбиоза в обработанных средах;
- отсутствуют побочные токсические эффекты;
- ограничена саморепликация;
- возникновение устойчивости к одному фагу не вызывает генерализованной устойчивости к другим фагам;
- устойчивые к фагам бактерии часто менее вирулентны;
- резервы фагов в природе практически неисчерпаемы;
- фаги эффективны даже для MDR/ESKAPE-бактерий;
- в качестве альтернативы возможно использование белков-лизинов фага;
- фаги сравнительно недороги;
- возможны разные способы введения и применения фагов;
- специфичные препараты фагов могут быть приготовлены в разумные сроки.

В соответствии с концепцией персонализированной медицины фаговая терапия рассматривается как лечение, реагирующее на конкретные параметры микробиома человека.

К аргументам «contra phage», т.е. к возможным недостаткам, отнесены следующие:

- микроорганизмы — возбудители инфекционного процесса — должны быть однозначно идентифицированы, так же и при смешанных инфекциях;
- иммунная система макроорганизма может создавать проблемы для фагов;
- фаги с трудом достигают внутриклеточных патогенов;
- срок годности/стабильность может варьироваться от фага к фагу, что требует регулярного контроля титра фагов;
- фаговая терапия требует от врачей овладения новыми знаниями;
- некоторые участки человеческого организма могут быть сложными для применения фагов (например, кости, суставы, глубокие раны).

В современной научной литературе представлен ряд экспериментальных работ по фаготерапии ожоговых ран, которые позволяют предположить потенциально успешный эффект применения бактериофагов при этой патологии. В эксперименте на мышах показано, что при глубоких ожогах применение фагов способно привести к снижению летальности от инфекции, вызванной *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* [79, 80].

В эксперименте [81] исследована эффективность применения бактериофагов при кожной пластике на фоне инфицирования расщепленного кожного трансплантата *P. aeruginosa* на модели ожоговой раны у морских свинок. Доказано, что инфицирование трансплантатов *P. aeruginosa* разрушает их, а специфический литический бактериофаг препятствует этому при закрытии контаминированных ожоговых ран.

В недавнем исследовании S. Kumari с соавт. [82] изучена эффективность специфического бактериофага для лечения раневой инфекции у мышей, вызванной *K. pneumoniae*, в сравнении с нитратом серебра и гентамицином. В эксперименте *in vivo* был смоделирован глубокий ожог и рана инфицирована *K. pneumoniae*. После развития инфекционного процесса тестируемые препараты ежедневно наносили местно на ожоговую рану. Критерием эффективности служила летальность. Результаты показали, что однократная доза фага приводила к значительному снижению летальности ($p < 0,001$). Многократное применение нитрата серебра и гентамицина в дозе 0,5% и 1000 мг/л соответственно также обеспечивало значительную защиту ($p < 0,001$). Однако уровень защиты, обеспечиваемый этими двумя агентами, был ниже, чем при фаготерапии. Результаты свидетельствуют о том, что фаг имеет перспективы терапевтического применения для лечения инфекции ожоговой раны, так как его однократное местное применение смогло снизить летальность от инфекции у мышей, вызванной *K. pneumoniae*, по сравнению с несколькими применениями нитрата серебра и гентамицина.

На модели ожоговой раны у мышей [83] было показано, что литический фаг оказывал выраженный эффект на *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью. A.V. Holguin и соавт. [84] выполнили количественный бактериологический анализ, контроль биопленки, используя просвечивающую электронную микроскопию, гель-электрофорез в импульсном поле, и изучили биологическую активность фага Pan70 *in vivo* на модели ожоговой раны на мышах. Полученные результаты свидетельствовали, что фаг в отношении как планктонных клеток, так и биопленок приводил к значительному сокращению популяции бактерий. В основной группе выживаемость животных составила от 80 до 100%, значительно отличаясь от контрольной (0%).

Установленная высокая специфичность фагов к бактериальной клетке означает, что для достижения широкого спектра их действия целесообразно использовать смесь фагов [85]. В когортном клиническом исследовании Е.Б. Лазарева с соавт. [86] показали, что таблетированный комплексный пиобактериофаг обеспечивает более быстрое излечение гнойно-септических осложнений у пациентов с ожоговой раной, нормализацию температуры, очищение ран, а также снижение летальности. Бактериологический анализ раневого отделяемого показал, что после лечения *Staphylococcus* и *Streptococcus* выделялись в два раза

реже, *Proteus spp.* — в 1,5 раза реже, а *Escherichia coli* не выделялась. Количество положительных гемокультур также уменьшилось. Исследование иммунного статуса показало статистически значимую нормализацию иммунного ответа на клеточном уровне. Уровень фагоцитоза не изменился, в то время как в контрольной группе (без применения бактериофага) он стал ниже.

В другом исследовании [87] фаговый коктейль использовали при клебсиеллезной инфекции ожоговой раны. Обнаружен существенный эффект фагового коктейля по сравнению с пятью моновалентными фагами в купировании инфекционного процесса. В частности, максимальное уменьшение бактериальной нагрузки было зафиксировано именно в группе мышей, получавших фаговый коктейль.

Польские исследователи А. Górski с соавт. [88] выполнили более 280 процедур применения бактериофагов у пациентов, лечение которых традиционными способами было безрезультатно. Успешным применение фаготерапии оказалось у 40% пациентов с отрицательными результатами при других видах лечения. В этой группе фаготерапия привела к полной ликвидации патогенов или устойчивому клиническому улучшению. У оставшихся 60% пациентов отмечены сомнительные результаты, отсутствие терапевтических эффектов или даже ухудшение после фаготерапии. В других исследованиях этих же авторов [89, 90] получены данные о способности фагов (и их белков) подавлять провоспалительные цитокины у мышей и активные формы кислорода. Аналогичные результаты были отмечены и у пациентов, получавших фаговую терапию [91], что позволяет предположить, что фаги в дополнение к общеизвестному антибактериальному эффекту могут также оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [92–94].

Учеными из Португалии [95] представлен обзор использования бактериофагов в качестве контроля и профилактики образования бактериальной биопленки. Отмечено, что фаги могут использоваться отдельно, в качестве коктейля для расширения спектра активности или в сочетании с другими противомикробными препаратами.

Исследователи из Египта в эксперименте *in vivo* [96] сравнивали материалы для раневых повязок на основе многокомпонентных биосовместимых нановолокон с добавлением бактериофагов и без таковых. Отмечено, что при использовании рецептуры с бактериофагами наблюдалось более выраженное бактерицидное действие, улучшение результатов заживления ран, а тестирование цитотоксичности доказало улучшенную биосовместимость. Авторы делают вывод о перспективности разработки раневых покрытий, включающих в себя бактериофаги.

Группа ученых из Турции [97] изучала чувствительность *in vitro* устойчивых микроорганизмов, выделенных у пациентов с осложненными инфекциями мягких тканей, к стандартным бактериофаговым

(фаговым) коктейлям. Результаты демонстрируют высокий потенциал использования местной бактериофаговой терапии при лечении сложных инфекций мягких тканей.

По мнению специалистов Института трансплантации Медицинского университета Варшавы (Польша) [98], применение фагов-вирусов пациентам с трансплантацией безопасно потому, что они, в отличие от других вирусов, не увеличивают риск отторжения трансплантата. Представлено доказательство, что фаги-вирусы могут давать иммуносупрессивный эффект, увеличивая вероятность приживания трансплантата. Бактериофаги значительно ингибируют Т-клеточную активацию и пролиферацию, как и активацию ядерной транскрипции фактора NF- κ B в ответ на вирусный патоген. Введение фага *in vivo* могло уменьшить клеточную инфильтрацию аллогенного кожного трансплантата. Данные A. Gorski с соавт. [98] показали, что фаги могут использоваться в клинической трансплантологии, для лечения инфекций, вызванных резистентными бактериями, и, возможно, являться дополнительным средством иммуносупрессивной терапии. Ряд исследователей считают, что в ближайшее время производство бактериофагов станет одной из лидирующих отраслей в фармацевтической промышленности [99].

Интересным проектом по изучению возможностей использования бактериофагов для ожоговых ран является рандомизированное контролируемое исследование PhagoBurn (www.phagoburn.eu), которое финансировалось Европейской комиссией и было запущено в 2013 г. при участии Франции, Бельгии и Швейцарии. Проект позволил оценить эффективность фаговой терапии при лечении ожоговых ран, инфицированных *P. aeruginosa* [100].

Заключение

Бактериофаги уверенно занимают одно из ведущих мест в ряду антибактериальных препаратов, а фаготерапия становится компонентом успешного лечения пациентов с MDR-инфекциями. Рост числа публикаций, несомненно, отражает возрастающий интерес специалистов разных стран к использованию бактериофагов при лечении сложных ран, в том числе у ожоговых больных. Имеющиеся данные иллюстрируют как значительный отрыв отечественных ученых в изучении и применении бактериофагов в клинике, так и ускоренное, «догоняющее» развитие исследований в этом направлении наших западных коллег. В настоящее время доказательная база в отношении терапевтического потенциала бактериофагов в лечении ожоговых больных сформирована прежде всего описанными случаями их успешного применения в клинической практике, экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo* и во многом ориентирована на экспертное мнение. Представляется крайне важным дальнейшее изучение возможности применения и эффективности фаго-

терапии в лечении инфекций ожоговых ран в рамках эпидемиологических и клинических исследований с более сложным дизайном.

Вклад авторов: В.В. Бесчастнов, О.В. Ковалишена — дизайн исследования и концепция статьи; И.В. Павленко, А.А. Тулупов — поиск и отбор литературных источников; Н.В. Саперкин — оценка качества исследования; А.Е. Леонтьев — анализ и интерпретация результатов. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Источники финансирования. Работа не поддерживалась никакими финансовыми источниками.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Saaq M., Zaib S., Ahmad S. Early excision and grafting versus delayed excision and grafting of deep thermal burns up to 40% total body surface area: a comparison of outcome. *Ann Burns Fire Disasters* 2012; 25(3): 143–147.
2. Сахаров С.П., Иванов В.В., Шень Н.П., Сучков Д.В. Летальные исходы ожоговой болезни у детей: 189 летний опыт работы. *Скорая медицинская помощь* 2011; 12(3): 52–57.
3. Sakharov S.P., Ivanov V.V., Shen N.P., Suchkov D.V. Deaths of burn disease in children: 189 years experience *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* 2011; 12(3): 52–57.
4. Boissin C., Wallis L.A., Kleintjes W., Laflamme L. Admission factors associated with the in-hospital mortality of burns patients in resource-constrained settings: a two-year retrospective investigation in a South African adult burns centre. *Burns* 2019; 45(6): 1462–1470, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.03.005>.
5. Brusselaers N., Monstrey S., Snoeij T., Vandijck D., Lizy C., Hoste E., Lauwaert S., Colpaert K., Vandekerckhove L., Vogelaers D., Blot S. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. *Am J CritCare* 2010; 19(6): e81–e87, <https://doi.org/10.4037/ajcc2010341>.
6. Wang T.H., Yeh Y.H., Pu C. Excess mortality reduction given a “reduce patient mortality at all costs” scenario for mass burn casualties. *Burns* 2019; 45(6): 1477–1482, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.04.009>.
7. Tan Chor Lip H., Tan J.H., Thomas M., Imran F.H., Azmah Tuan Mat T.N. Survival analysis and mortality predictors of hospitalized severe burn victims in a Malaysian burns intensive care unit. *Burns Trauma* 2019; 7: 3, <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0140-1>.
8. Rex S. Burn injuries. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18(6): 671–676, <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328359fd6e>.
9. Manning J. Sepsis in the burn patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018; 30(3): 423–430, <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>.
10. Tridente A. Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1? *Scars Burn Heal* 2018; 4: 2059513118790658, <https://doi.org/10.1177/2059513118790658>.
11. Safiri S., Ashrafi-Asgarabad A. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns; methodological issues. *Burns* 2018; 44(3): 728–729, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.10.027>.
12. *The bacterial challenge: time to react.* ECDC/EMEA

joint technical report. 2009. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.

12. Zhang W.L., Huang J., Wu S.Y., Liu Y., Long F., Xiao Y.L., Xie Y., He C., Kang M. Antibiotic resistance and risk factors for mortality of blood stream infections (BSIs) with *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018; 49(1): 133–135.

13. Weintrob A.C., Murray C.K., Xu J., Krauss M., Bradley W., Warkentien T.E., Lloyd B.A., Tribble D.R. Early infections complicating the care of combat casualties from Iraq and Afghanistan. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19(3): 286–297, <https://doi.org/10.1089/sur.2017.240>.

14. van Langeveld I., Gagnon R.C., Conrad P.F., Gamelli R.L., Martin B., Choudhry M.A., Mosier M.J. Multiple-drug resistance in burn patients: a retrospective study on the impact of antibiotic resistance on survival and length of stay. *J Burn Care Res* 2017; 38(2): 99–105, <https://doi.org/10.1097/bcr.0000000000000479>.

15. 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, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118779>.

16. Machowska A., Stålsby Lundborg C. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 16(1): 27, <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>.

17. Munier A.L., Biard L., Rousseau C., Legrand M., Lafaurie M., Lomont A., Molina J.M. Incidence, risk factors, and outcome of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquisition during an outbreak in a burns unit. *J Hosp Infect* 2017; 97(3): 226–233, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.07.020>.

18. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(18): 5649–5654, <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>.

19. Alumran A., Hou X.Y., Hurst C.J. Validity and reliability of instruments designed to measure factors influencing the overuse of antibiotics. *J Infect Public Health* 2012; 5(3): 221–232, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.03.003>.

20. Chen Y., Hammer E.E., Richards V.P. Phylogenetic signature of lateral exchange of genes for antibiotic production and resistance among bacteria highlights a pattern of global transmission of pathogens between humans and livestock. *Mol Phylogenet Evol* 2018; 125: 255–264, <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2018.03.034>.

21. The human microbiome project consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–214, <https://doi.org/10.1038/nature11234>.

22. Ani C., Farshidpanah S., Bellinghausen Stewart A., Nguyen H.B. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999–2008. *Crit Care Med* 2015; 43(1): 65–77, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000555>.

23. Chen K., Lin S., Li P., Song Q., Luo D., Liu T., Lingbing Z., Zhang W. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with burns in a regional burn center, southeastern China. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18(1): 51, <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2955-6>.

24. Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A., Sepkowitz K., Jaffe D., Small T.N., Kiehn T.E., Pamer E., Papanicolaou G.A.

Pre- and post- engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7(1): 11–17, <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x>.

25. Gravante G., Delogu D., Sconocchia G. “Systemic apoptotic response” after thermal burns. *Apoptosis* 2007; 12(2): 259–270, <https://doi.org/10.1007/s10495-006-0621-8>.

26. Herruzo Cabrera R., García Torres V., Martínez Ratero S., Denia Lafuente R., Rey Calero J. Risk factors for local infection in burns. Multivariate study. *Med Clin (Barc)* 1996; 106(3): 91–94.

27. Faunce D.E., Gamelli R.L., Choudhry M.A., Kovacs E.J. A role for CD1d-restricted NKT cells in injury-associated T cell suppression. *J Leukoc Bio* 2003; 73(6): 747–755, <https://doi.org/10.1189/jlb.1102540>.

28. Kim E.Y., Oldham W.M. Innate T cells in the intensive care unit. *Mol Immunol* 2019; 105: 213–223, <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.09.026>.

29. Barret J.P., Herndon D.N. Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(2): 744–750, <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000041445.76730.23>.

30. Xie Y.J., Zhu L.H., Sun D., Lyu G.Z. Multi-disciplinary cooperative treatment and management experience of 35 patients with extremely severe burns involved in August 2nd Kunshan factory aluminum dust explosion accident. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2019; 35(4): 316–318.

31. Krezalek M.A., Skowron K.B., Guyton K.L., Shakhsher B., Hyoju S., Alverdy J.C. The intestinal microbiome and surgical disease. *Curr Probl Surg* 2016; 53(6): 257–293, <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2016.06.001>.

32. Ferreira R.L., da Silva B.C., Rezende G.S., Nakamura-Silva R., Pitondo-Silva A., Campanini E.B., Brito M.C.A., da Silva E.M.L., Freire C.C.M., da Cunha A.F., Pranchevicius M.D.S. High prevalence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and β -lactamase encoding genes in a Brazilian intensive care unit. *Front Microbiol* 2019; 9: 3198, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03198>.

33. Hwang W., Yoon S.S. Virulence characteristics and an action mode of antibiotic resistance in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep* 2019; 9(1): 487, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37422-9>.

34. Bahemia I.A., Muganza A., Moore R., Sahid F., Menezes C.N. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: a 5 year review in an adult burns unit. *Burns* 2015; 41(7): 1536–1542, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.05.007>.

35. Ojo S.K., Sargin B.O., Esumeh F.I. Plasmid curing analysis of antibiotic resistance in beta-lactamase producing *Staphylococci* from wounds and burns patients. *Pak J Biol Sci* 2014; 17(1): 130–133, <https://doi.org/10.3923/pjbs.2014.130.133>.

36. Plichta J.K., Holmes C.J., Gamelli R.L., Radek K.A. Local burn injury promotes defects in the epidermal lipid and antimicrobial peptide barriers in human autograft skin and burn margin: implications for burn wound healing and graft survival. *J Burn Care Res* 2017; 38(1): e212–e226, <https://doi.org/10.1097/bcr.0000000000000357>.

37. Abesamis G.M.M., Cruz J.J.V. Bacteriologic profile of burn wounds at a tertiary government hospital in the Philippines — UP-PGH ATR Burn Center. *J Burn Care Res* 2019; 40(5): 658–668, <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz060>.

38. Honari S. Topical therapies and antimicrobials in the management of burn wounds. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16(1): 1–11, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2003.09.008>.
39. Glasser J.S., Guymon C.H., Mende K., Wolf S.E., Hospenthal D.R., Murray C.K. Activity of topical antimicrobial agents against multidrug-resistant bacteria recovered from burn patients. *Burns* 2010; 36(8): 1172–1184, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.05.013>.
40. Theodorou P., Thamm O.C., Perbix W., Phan V.T. Pseudomonas aeruginosa bacteremia after burn injury: the impact of multiple-drug resistance. *J Burn Care Res* 2013; 34(6): 649–658, <https://doi.org/10.1097/bcr.0b013e318280e2c7>.
41. Yali G., Jing C., Chunjiang L., Cheng Z., Xiaoqiang L., Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns* 2014; 40(3): 402–407, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.07.010>.
42. Decraene V., Ghebrehewet S., Dardamissis E., Huyton R., Mortimer K., Wilkinson D., Shokrollahi K., Singleton S., Patel B., Turton J., Hoffman P., Puleston R. An outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a burns service in the North of England: challenges of infection prevention and control in a complex setting. *J Hosp Infect* 2018; 100(4): 239–245, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.07.012>.
43. Gong Y.L., Yang Z.C., Yin S.P., Liu M.X., Zhang C., Luo X.Q., Peng Y.Z. Analysis of the pathogenic characteristics of 162 severely burned patients with bloodstream infection. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2016; 32(9): 529–535.
44. Dou Y., Zhang Q. Analysis of distribution and drug resistance of pathogens of burn patients during 9 years. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2018; 34(3): 153–159.
45. Mahmoudi H., Pourhajbagher M., Chiniforush N., Soltanian A.R., Alikhani M.Y., Bahador A. Biofilm formation and antibiotic resistance in methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus isolated from burns. *J Wound Care* 2019 28(2): 66–73, <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.2.66>.
46. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2): 403–434, <https://doi.org/10.1128/cmr.19.2.403-434.2006>.
47. Altoparlak U., Erol S., Akcay M.N., Celebi F., Kadanali A. The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. *Burns* 2004; 30(7): 660–664, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.03.005>.
48. Hsueh P.R., Teng L.J., Yang P.C., Chen Y.C., Ho S.W., Luh K.T. Persistence of a multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa clone in an intensive care burn unit. *J Clin Microbiol* 1998; 36(5): 1347–1355.
49. Pirnay J.P., De Vos D., Cochez C., Bilocq F., Pirson J., Struelens M., Duinslaeger L., Cornelis P., Zizi M., Vanderkelen A. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3): 1192–1202, <https://doi.org/10.1128/jcm.41.3.1192-1202.2003>.
50. Panghal M., Singh K., Kadyan S., Chaudary U., Yadav J.P. The analysis of distribution of multidrug resistant Pseudomonas and Bacillus species from burn patients and burn ward environment. *Burns* 2015; 41(4): 812–819, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.014>.
51. Rostami S., Farajzadeh Sheikh A., Shoja S., Farahani A., Tabatabaiefar M.A., Jolodar A., Sheikhi R. 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, <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.08.016>.
52. Adebayo O.S., Gabriel Ajobiewe R.A.O., Taiwo M.O., Kayode J.S. Phage therapy: a potential alternative in the treatment of multidrug-resistant bacterial infections. *J Microbiol Exp* 2017; 5(5): 00173, <https://doi.org/10.15406/jmen.2017.05.00173>.
53. Sevgi M., Toklu A., Vecchio D., Hamblin M.R. Topical antimicrobials for burn infections — an update. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2013; 8(3): 161–197, <https://doi.org/10.2174/1574891x08666131112143447>.
54. Dedrick R.M., Guerrero-Bustamante C.A., Garlena R.A., Russell D.A., Ford K., Harris K., Gilmour K.C., Soothill J., Jacobs-Sera D., Schooley R.T., Hatfull G.F., Spencer H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nat Med* 2019; 25(5): 730–733, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
55. Manohar P., Tamhankar A.J., Lundborg C.S., Nachimuthu R. Therapeutic characterization and efficacy of bacteriophage cocktails infecting Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Enterobacter species. *Front Microbiol* 2019; 10: 574, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00574>.
56. Patey O., McCallin S., Mazure H., Liddle M., Smithyman A., Dublanche A. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections. *Viruses* 2018; 11(1): E18, <https://doi.org/10.3390/v11010018>.
57. 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, <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>.
58. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Долгий А.А., Любимова А.В., Хорошилов В.Ю. Перспективы фаготерапии госпитальных инфекций в условиях формирования антибиотикорезистентности. *Инфекция и иммунитет* 2012; 2(1–2): 471.
- Aslanov B.I., Zueva L.P., Dolgiy A.A., Lyubimova A.V., Khoroshilov V.Yu. Prospects for phagotherapy of hospital infections in the context of the formation of antibiotic resistance. *Infektsiya i immunitet* 2012; 2(1–2): 471.
59. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Пост-антибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. *Медицинский совет* 2015; 11: 49–53.
- Dodova E.G., Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Post-antibiotic era: bacteriophages as a therapeutic strategy. *Meditsinskiy sovet* 2015; 11: 49–53.
60. Есипов А.В., Алехнович А.В., Кисленко А.М., Маркевич П.С., Зайцев А.Е., Мишина Л.В. Бактериофаги в условиях поглощающей антибиотикорезистентности. *Госпитальная медицина: наука и практика* 2018; 1(2): 39–42.
- Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Kislenco A.M., Markevich P.S., Zaitsev A.E., Mishina L.V. Bacteriophages under conditions of absorption of antibiotic resistance. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika* 2018; 1(2): 39–42.
61. Тапальский Д.В., Козлова А.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов Klebsiella pneumoniae с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Проблемы здоровья и экологии* 2018; 55(1): 56–62.
- Tapalsky D.V., Kozlova A.I. Sensitivity of Klebsiella

pneumoniae clinical isolates with various levels of antibiotic resistance to bacteriophage preparations. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2018; 55(1): 56–62.

62. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия. *Вестник РГМУ* 2018; 1: 5–15.

Nazarov P.A. Alternatives to antibiotics: phage lytic enzymes and phage therapy. *Vestnik RGMU* 2018; 1: 5–15.

63. Rehman S., Ali Z., Khan M., Bostan N., Naseem S. The dawn of phage therapy. *Rev Med Virol* 2019; 29(4): e2041, <https://doi.org/10.1002/rmv.2041>.

64. Desgranges F., Bochud P.Y., Resch G. Customised infectiology — phage therapy: from theory to clinical evidence. *Rev Med Suisse* 2019; 15(646): 771–775.

65. Pelfrene E., Willebrand E., Cavaleiro Sanches A., Sebris Z., Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(8): 2071–2074, <https://doi.org/10.1093/jac/dkw083>.

66. Cooper I.R. A review of current methods using bacteriophages in live animals, food and animal products intended for human consumption. *J Microbiol Methods* 2016; 130: 38–47, <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.07.027>.

67. Villarreal L.P. Overall issues of virus and host evolution. In: *Viruses and the evolution of life*. Washington DC: ASM Press; 2005.

68. Górski A., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W., Letkiewicz S., Rogóż P., Jończyk-Matysiak E., Dąbrowska K., Majewska J., Borysowski J. Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol* 2016; 7: 1515, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>.

69. Pirnay J.P., Verbeken G., Ceysens P.J., Huys I., De Vos D., Ameloot C., Fauconnier A. The magistral phage. *Viruses* 2018; 10(2): E64, <https://doi.org/10.3390/v10020064>.

70. Pirnay J.P., Verbeken G., Rose T., Jennes S., Zizi M., Huys I., Lavigne R., Merabishvili M., Vaneechoutte M., Buckling A., De Vos D. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virol* 2012; 7(4): 379–390.

71. Abul-Hassan H.S., El-Tahan k Massoud B., Gomaa R. Bacteriophage therapy of Pseudomonas burn wound sepsis. *Annals of the MBC* 1990; 3(4): 262–266.

72. Weber-Dąbrowska B., Mulczyk M., Górski A. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000; 48(6): 547–551.

73. Jikia D., Chkhaidze N., Imedashvili E., Mgaloblishvili I., Tsitlanadze G., Katsarava R., Glenn Morris J. Jr., Sulakvelidze A. The use of a novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of multidrug-resistant Staphylococcus aureus-infected local radiation injuries caused by exposure to Sr90. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1): 23–26, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01600.x>.

74. Markoishvili K., Tsitlanadze G., Katsarava R., Morris J.G. Jr., Sulakvelidze A. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *Int J Dermatol* 2002; 41(7): 453–458, <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01451.x>.

75. 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, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.02.012>.

76. Rose T., Verbeken G., Vos D.D., Merabishvili M., Vaneechoutte M., Lavigne R., Jennes S., Zizi M., Pirnay J.P. Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps. *Int J Burns Trauma* 2014; 4(2): 66–73.

77. Nationales Forum Phagen. URL: <https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/>.

78. Huber I., Potapova K., Kuhn A., Schmidt H., Hinrichs J., Rohde C., Beyer W. 1-st German phage symposium — conference report. *Viruses* 2018; 10(4): E158, <https://doi.org/10.3390/v10040158>.

79. McVay C.S., Velásquez M., Fralick J.A. Phage therapy of Pseudomonas aeruginosa infection in a mouse burn wound model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 1934–1938, <https://doi.org/10.1128/aac.01028-06>.

80. Kumari S., Harjai K., Chhibber S. Efficacy of bacteriophage treatment in murine burn wound infection induced by klebsiella pneumoniae. *J Microbiol Biotechnol* 2009; 19(6): 622–628.

81. Soothill J.S. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by Pseudomonas aeruginosa. *Burns* 1994; 20(3): 209–211, [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(94\)90184-8](https://doi.org/10.1016/0305-4179(94)90184-8).

82. Kumari S., Harjai K., Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by Klebsiella pneumoniae B5055. *J Med Microbiol* 2011; 60(Pt 2): 205–210, <https://doi.org/10.1099/jmm.0.018580-0>.

83. Golkar Z., Bagasra O., Jamil N. Experimental phage therapy on multiple drug resistant Pseudomonas aeruginosa infection in mice. *J Antivir Antiretrovir* 2013; S10, <https://doi.org/10.4172/jaa.s10-005>.

84. Holguín A.V., Rangel G., Clavijo V., Prada C., Mantilla M., Gomez M.C., Kutter E., Taylor C., Fineran P.C., Barrios A.F., Vives M.J. Phage ΦPan70, a putative temperate phage, controls Pseudomonas aeruginosa in planktonic, biofilm and burn mouse model assays. *Viruses* 2015; 7(8): 4602–4623, <https://doi.org/10.3390/v7082835>.

85. Hoff-Lenczewska D., Kawecki M., Glik J., Kłama-Baryla A., Nowak M. The potential of bacteriophages in the treatment of burn wounds. *Pol Przegl Chir* 2013; 85(10): 615–618, <https://doi.org/10.2478/pjs-2013-0092>.

86. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Спиридонова Т.Г., Биткова Е.Е., Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л., Меньшиков Д.Д. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой. *Антибиотики и химиотерапия* 2001; 46(1): 10–14.

Lazareva E.B., Smirnov S.V., Khvatov V.B., Spiridonova T.G., Bitkova E.E., Darbeeva O.S., Maiskaia L.M., Parfeniuk R.L., Men'shikov D.D. Efficacy of bacteriophage use in complex treatment of the patients with burn wounds. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2001; 46(1): 10–14.

87. Chadha P., Katara O.P., Chhibber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. *Microb Pathog* 2016; 99: 68–77, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.001>.

88. Międzybrodzki R., Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W., Letkiewicz S., Szufnarowski K., Pawelczyk Z., Rogóż P., Kłak M., Wojtasik E., Górski A. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res* 2012; 83: 73–121, <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394438-2.00003-7>.

89. Zimecki M., Artym J., Kocieba M., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J., Górski A. Effects of prophylactic administration

- of bacteriophages to immunosuppressed mice infected with *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol* 2009; 9: 169, <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-169>.
90. Przerwa A., Zimecki M., Swiata-Jeleń K., Dabrowska K., Krawczyk E., Łuczak M., Weber-Dąbrowska B., Syper D., Międzybrodzki R., Górski A. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195(3): 143–150, <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0011-4>.
91. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Międzybrodzki R., Borysowski J. Therapeutic potential of phages in autoimmune liver diseases. *Clin Exp Immunol* 2018; 192(1): 1–6, <https://doi.org/10.1111/cei.13092>.
92. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J. Phage therapy in allergic disorders? *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243(6): 534–537, <https://doi.org/10.1177/1535370218755658>.
93. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Łusiak-Szelachowska M., Jończyk-Matysiak E., Borysowski J. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol* 2017; 12: 905–914, <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0049>.
94. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J. The potential of phage therapy in sepsis. *Front Immunol* 2017; 8: 1783, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01783>.
95. Pires D.P., Melo L., Vilas Boas D., Sillankorva S., Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr Opin Microbiol* 2017; 39: 48–56, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004>.
96. Sarhan W.A., Azzazy H.M. Apitherapeutics and phage-loaded nanofibers as wound dressings with enhanced wound healing and antibacterial activity. *Nanomedicine (Lond)* 2017; 12(17): 2055–2067, <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0151>.
97. Gündoğdu A., Kılıç H., UluKılıç A., Kutateladze M. Susceptibilities of multidrug-resistant pathogens responsible for complicated skin and soft tissue infections to standard bacteriophage cocktails. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(2): 215–223, <https://doi.org/10.5578/mb.24165>.
98. Gorski A., Nowaczyk M., Weber-Dabrowska B., Kniolek M., Boratynski J., Ahmed A., Dabrowska K., Wierzbicki P., Swiata-Jelen K., Opolski A. New insights into the possible role of bacteriophages in transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(6): 2372–2373, [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(03\)00811-x](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00811-x).
99. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol* 2010; 28(12): 591–595, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.08.001>.
100. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P., Que Y.A., Resch G., Rousseau A.F., Ravat F., Carsin H., Le Floch R., Schaal J.V., Soler C., Fevre C., Arnaud I., Bretaudeau L., Gabard J. 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, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30482-1).