

Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

А. Д. ДАУДОВА¹, Р. О. АБДРАХМАНОВА¹, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹, Ю. З. ДЕМИНА¹,
М. О. РУБАЛЬСКИЙ², О. В. РУБАЛЬСКИЙ¹, М. А. САМОТРУЕВА¹, О. А. БАШКИНА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Городская диагностическая лаборатория, Астрахань, Россия

Prospects for Phagotherapy of Bacterial Infections Associated with the Provision of Medical Care

ADILYA D. DAUDOVA¹, RADMILA O. ABDRAKHMANOVA¹, *ANNA. L. YASENYAVSKAYA¹,
JULIA Z. DEMINA¹, MAKSIM O. RUBALSKY², OLEG V. RUBALSKY¹,
MARINA. A. SAMOTRUEVA¹, OLGA A. BASHKINA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² City Diagnostic Laboratory, Astrakhan, Russia

Резюме

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются медицинской и социально-экономической проблемой глобального масштаба. Внутрибольничные инфекции (ВБИ) занимают одно из ведущих мест в ряду причин смертности населения Российской Федерации. Порядка 60–70% всех ВБИ связаны с использованием медицинских имплантатов различного профиля. В биоплёнках предметов медицинского назначения с высокой вероятностью обнаруживаются *Pseudomonas aeruginosa*, различные виды стрептококков, стафилококков, *Escherichia coli*, энтерококки (*Enterococcus faecalis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, представители рода *Acinetobacter*. Отличительной особенностью микробов, вызывающих ИСМП, является поли- или даже пан-резистентность микробов к рекомендуемым антимикробным препаратам. Поиск методов и средств по её преодолению является приоритетной задачей современной медицины. Фаготерапия представляется одним из логичных и перспективных путей борьбы с бактериями, устойчивыми к общепринятой терапии. В статье изложены преимущества и негативные аспекты фаготерапии, представлен обзор успешного применения моно- и комбинированных препаратов бактериофагов в эксперименте и клинике, а также современные направления использования бактериофагов не только с лечебной, но и с профилактической целью, основанные на последних достижениях генной инженерии и биотехнологии.

Ключевые слова: бактериофаг; инфекции, связанные с медицинской помощью; биоплёнки; фаготерапия

Для цитирования: Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л., Демина Ю. З., Рубальский М. О., Рубальский О. В., Самотруева М. А., Башкина О. А. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 56–63. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63>.

Abstract

Healthcare-associated infections (HAIs) are a global medical and socioeconomic problem. Nosocomial infections occupy one of the leading places among the causes of death in the Russian Federation. About 60–70% of all nosocomial infections are associated with the use of medical implants of various profiles. *Pseudomonas aeruginosa*, various types of streptococci, staphylococci, *Escherichia coli*, enterococci (*Enterococcus faecalis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and representatives of the genus *Acinetobacter* are highly likely to be found in biofilms of medical supplies. A distinctive feature of microbes that cause HAIs is poly- or even pan-resistance of microbes to recommended antimicrobials. The search for methods and means to overcome is a priority task of modern medicine. Phage therapy seems to be one of the logical and promising ways to combat bacteria that are resistant to conventional therapy. The article outlines the advantages and disadvantages of phage therapy, provides an overview of the successful use of mono- and combined preparations of bacteriophages in the experiment and clinic, as well as modern directions for the use of bacteriophages not only for therapeutic, but also for prophylactic purposes, based on the latest achievements of genetic engineering and biotechnology.

Keywords: bacteriophage; healthcare-associated infections; biofilms; phagotherapy

For citation: Daudova A. D., Abdrahmanova R. O., Yasyenyavskaya A. L., Demina Yu. Z., Rubalsky M. O., Rubalsky O. V., Samotrueva M. A., Bashkina O. A. Prospects for phagotherapy of bacterial infections associated with the provision of medical care. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 56–63. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Бакинская ул., 121. Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Россия. E-mail: yasen_9@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 121 Bakinskaya st., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. E-mail: yasen_9@mail.ru

Стратегической задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Борьба с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляет собой одну из важнейших составляющих этой задачи, что обусловлено их распространением, негативными последствиями для здоровья пациентов, персонала и значительными затратами на лечение и реабилитацию больных. Согласно общепринятому определению, к ИСМП относят инфекции у пациентов, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи в различных лечебно-профилактических и немедицинских учреждениях, а также случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [1].

Согласно статистическим данным, опубликованным ВОЗ, ИСМП регистрировались у 5,7–19,1% пациентов. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота ИСМП достигала 42,7 случаев на 1000 пациентов в сутки. В мире ежегодно у 1,7 млн госпитализированных пациентов возникают осложнения в виде ИСМП. При этом один из 17 случаев ИСМП заканчивается летально [2].

Заболеваемость ИСМП в России выросла с 0,9 на 1000 пациентов в 2005 г. до 3,81 на 1000 пациентов в 2020 г. при регистрируемом количестве ИСМП до 2,3 млн случаев в год [3]. В ряду причин смертности населения в Российской Федерации ИСМП занимают десятое место. Суммарный годовой экономический ущерб системы здравоохранения в России, связанный с ИСМП, составляет 10–15 млрд рублей [4, 5].

Чаще всего (около 60–70%) ИСМП связаны с использованием медицинских имплантатов [6]. Поверхности имплантируемых медицинских устройств (катетеров, искусственных суставов, сердечных клапанов, кардиостимуляторов, контактных линз, вентиляционных трубок и других) могут инфицироваться бактериями, которые образуют биоплёнку. Образование бактериальных биоплёнок часто приводит к удалению имплантатов с последующей их заменой, длительному и не всегда успешному лечению ИСМП. В биоплёнках на предметах медицинского назначения часто идентифицируются различные виды стрептококков, стафилококков, эшерихии, энтерококки, клебсиеллы, протеи, ацинетобактерии, а также грибы. Особое значение в развитии биоплёнок имеет синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [7, 8].

Имплантат-ассоциированные инфекции могут поражать различные органы и системы, что преимущественно связано с локализацией инфицированного имплантата.

Инфицированные внутрисосудистые катетеры являются причиной инфекций, ассоциированных с центральным сосудистым доступом (CLABSI), в результате чего развиваются инфекции первичного кровотока [9].

Имплантат-ассоциированные инфекции, связанные с ортопедическими устройствами, часто являются рецидивирующими и приводят к хроническим болям, неподвижности, что, в свою очередь, завершается отказом от протеза после операции [10]. В ортопедии подавляющее число инфекций, связанных с имплантатами, вызываются золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и эпидермальным стафилококком (*Staphylococcus epidermidis*) [11, 12]. Септический артрит и остеомиелит — основные осложнения, причиной которых являются перечисленные патогены [13–17].

По показателям заболеваемости и смертности катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (CAUTI) относятся к числу наиболее распространённых ИСМП как среди имплантат-ассоциированных инфекций, так и в целом среди ИСМП [18–20]. Наиболее часто они вызываются уропатогенной кишечной палочкой (УПЭК), энтерококками, *Proteus mirabilis* или *Paeruginosa* [21]. Эти уропатогены образуют биоплёнку вне и внутри просвета катетера, что способствует формированию восходящих инфекций.

Использование кардиоимплантируемых электронных устройств (СIED), включая кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертердефибрилляторы, в значительной мере повысило качество лечения профильных больных. Однако бактериальное инфицирование устройств, рассчитанное на длительное функционирование, представляет собой большую проблему из-за сложности осуществления и малой эффективности лечебных мероприятий при ИСМП, обусловленных имплантированием [22–24].

ИСМП в виде внутрибольничных пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией лёгких, развиваются при проникновении через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) бактерий, образующих биоплёнку. Те, в свою очередь, становятся резервуаром, создающим условия для распространения инфекции в стерильные нижние дыхательные пути и паренхиму лёгких [25–28]. Среди патогенов, образующих биоплёнку на ЭТТ, часто выявляются стрептококки, стафилококки [29], дрожжеподобные грибы [30, 31], псевдомонады [32].

В России, по данным НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), ИСМП наиболее часто вызываются *Paeruginosa* (35%), *Acinetobacter baumannii* (15%), представителями семейства Enterobacteriaceae (45%), в частности *Klebsiella pneumoniae* (14%), *Escherichia coli* (13%) [33].

Характерной особенностью возбудителей, вызывающих ИСМП, является поли- или даже пан-

резистентность к рекомендуемым антибактериальным препаратам. Одним из вариантов преодоления столь угрожающего явления является фаготерапия.

Фагосодержащие композиции, применяемые с лечебной и профилактической целью, имеют ряд неоспоримых преимуществ перед антибактериальными препаратами [34, 35]:

- бактериофаги реплицируются в месте инфекции, размножаясь до тех пор, пока есть так называемые таргетные бактерии;
- фаги обладают специфической бактерицидной активностью в отношении бактерий, что способствует нацеленной деконтаминации и не вызывает нарушений со стороны нормального микробиома организма;
- фаготерапия актуальна для лиц с аллергией к антибиотикам;
- бактериофаги не обладают токсическими и канцерогенными свойствами;
- фагосодержащие препараты могут быть использованы в терапии пациентов различных возрастных групп, в том числе пожилых и детей раннего возраста;
- фаги, являясь природным генетически чужеродным для макроорганизма агентом, оказывают стимулирующее влияние на клеточное и гуморальное звено иммунной системы;
- производство фагосодержащих препаратов высокорентабельно и имеет неограниченные ресурсные возможности.

Лечебно-профилактические бактериофаги проявляют достаточно высокую эффективность при пищевых инфекциях, гнойно-септических заболеваниях кожных покровов, кровеносной системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы.

Моно- или комбинированные препараты бактериофагов применяли в отделениях реанимации новорождённых для купирования ИСМП, вызванных *S.aureus* и *K.pneumoniae*. Бактериофаги назначались после идентификации возбудителя и определения его чувствительности к фагу. Наличие высокой литической активности фага позволяло включить его в терапию [36].

Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг, авторы применяли местно (кожные покровы, слизистая полости рта) и системно, вводя в составе питательной смеси. Частота внутрибольничного инфицирования *S.aureus* в ходе трёх вспышек составляла 22,2, 54,5 и 50,0%. После применения бактериофага наблюдалась полная элиминация возбудителя. Препарат обеспечивал высокую степень лизиса *S.aureus*, в том числе и в отношении метициллинорезистентных штаммов (MRSA). Данное исследование позволило оценить не только терапевтический, но и противоэпидемический эффект от применения бактериофагов.

Последующий мониторинг показал, что на протяжении последующих 2 мес. после окончания терапии в отделении не было зафиксировано ни одной вспышки ИСМП, вызванной *S.aureus*, несмотря на повторные заносы инфекции [36].

Для купирования вспышки, вызванной *K.pneumoniae*, использовали комбинированный фагосодержащий препарат «Секстафаг». Частота встречаемости клебсиелл среди госпитализированных лиц во время вспышки инфекции составляла 19%. После топического и перорального применения препарата внутрибольничное инфицирование *K.pneumoniae* не регистрировалось, в том числе и в течение месяца после окончания терапии [36].

Описан случай успешного применения бактериофагов у пациентки с почечным трансплантатом, осложнённым развившейся флегмоной забрюшинного пространства, флегмоной бедра, абсцессом ягодицы и сепсисом. Из крови была выделена полирезистентная *K.pneumoniae*, чувствительная только к цефотаксиму, интестифагу и поливалентному пиобактериофагу. На фоне комплексной терапии, включавшей антибиотикотерапию и введение фагосодержащего препарата в рану, была отмечена быстрая положительная динамика: уменьшение раневого отделяемого, прекращение прогрессирования некроза, появление грануляций. Продолжение терапии способствовало полной элиминации возбудителя. Пациентка была выписана с функционирующим почечным трансплантатом [37].

Известен опыт совместного применения фага ОМКО 1 и цефтазидима при лечении осложнения, вызванного мультирезистентным штаммом (MDR) *Raeruginosa*. Инфекция возникла после трансплантации дуги аорты. Повторная замена трансплантата была невозможна, изолированная антибиотикотерапия демонстрировала недостаточную эффективность. Было принято решение о комбинированной терапии фагом и антибиотиком, которая привела к полной эрадикации патогена [38].

Интересен опыт применения адаптированных к госпитальной микрофлоре бактериофагов в отделении реанимации новорождённых при распространении синегнойной инфекции. В профилактических целях синегнойный фаг применяли всем новорождённым перорально, а также в увлажнительных камерах аппаратов искусственной вентиляции и путём распыления во внешней среде палаты, благодаря чему было достигнуто снижение внутрибольничной заболеваемости инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз [39].

Положительная динамика наблюдалась при использовании бактериофагов в терапии 30 случаев послеожогового сепсиса, вызванного резистентными к антибиотикам штаммами *Raeruginosa*. Местное лечение заключалось в нанесении по-

вязок, пропитанных фагами. В 50% случаев отмечалось клиническое улучшение, сопровождавшееся появлением грануляций. В 18 из 30 случаев констатировали прирост кожного лоскута. В 8 из 30 случаев инфекция была ликвидирована [40].

Применение фагосодержащих композиций при лечении гнойных инфекций, вызванных *S.aureus*, сопровождалось клиническим излечением в 93% из 550 случаев у взрослых пациентов и 95,5% из 90 детей [41].

Описан успешный клинический опыт применения бактериофагов в лечении тяжёлых перитонеальных инфекций, вызванных *Paeruginosa*, *E.faecium*, *E.coli*, *E.bovis* [42].

Описана высокая эффективность поливалентного пиобактериофага для лечения инфекционных осложнений хирургических ран, вызванных *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, а также ассоциациями стафилококков с грамотрицательными бактериями (*E.coli* и *Proteus vulgaris*). Применение бактериофага сокращало сроки заживления ран в 2–2,5 раза. Пиобактериофаг применялся также аэрозольно для обработки помещений хирургического отделения с целью профилактики распространения госпитальной инфекции [43].

Эффективность применения бактериофагов подтверждена экспериментальными данными.

На моделях пневмонии, абсцесса печени и раневой инфекции, вызванных *K.pneumoniae*, введение фагов уменьшало тяжесть заболевания и повышало выживаемость экспериментальных животных [44–46].

Лечение экспериментальной инфекции у мышей, вызванной полирезистентной клебсиеллой пневмонии типа 258 (ST258), проводили с помощью двух литических фагов, которые были выделены из сточных вод. Исследования продемонстрировали высокую эффективность фаготерапии, а также потенцирование совместного применения двух фагов одновременно. Выживаемость животных в эксперименте зависела в большей степени не от дозы препарата, а от сроков начала терапии. Чем раньше начинали терапию, тем она была эффективнее. Так, выживаемость мышей, которым введение препарата осуществляли через 1 ч после инфицирования, была значительно выше по сравнению с группами животных, которым терапию начинали через 8 или 24 ч [47].

Исследование влияния бактериофагов на выживаемость и показатели миелогенеза у иммуносупрессированных мышей линий СВА после пересадки костного мозга при инфицировании сублетальными и летальными дозами *Staphylococcus aureus* продемонстрировало снижение бактериального высева из печени и селезёнки на 90%, а также усиление миелопоэза, что проявилось в увеличении числа лейкоцитов в крови и числа миелоцитов в костном мозге [48].

На модели экспериментальной септицемии, вызванной метициллинорезистентным штаммом *Paeruginosa*, также была показана высокая эффективность фаготерапии. Однократное внутрибрюшинное введение бактериофага через 45 мин после инфицирования позволило достичь 100% выживаемости животных в сравнении с контрольной группой. Отсрочка введения бактериофага снижала эффективность фаготерапии на 50% [49].

95% выживаемость экспериментальных животных была достигнута при фаготерапии на модели фиброзного кистоза лёгких у мышей, инфицированных метициллинорезистентным штаммом *Paeruginosa*. Превентивное применение препарата в течение 4 дней позволило достичь 100% выживаемости экспериментальных животных. Продемонстрирована перспективность применения бактериофагов при лечении лёгочной патологии, вызванной антибиотикорезистентными бактериями, а также успешность профилактического направления их применения [50].

Множество положительных характеристик бактериофага как природного терапевтического агента не исключает некоторых особенностей его применения:

- бактерия, элиминация которой ожидается, должна быть чувствительна к бактериофагу, что требует предварительного исследования;
- после введения фаги могут очень быстро рассеиваться по всему организму, достигая почти каждого органа, но выработка антител ограничивает продолжительность их циркулирования;
- фаги не всегда являются литическими, поэтому необходим контроль интегративной активности;
- требуется соблюдать осторожность при лечении бактериофагами инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в связи с риском развития эндотоксического шока;
- во время приготовления фаговых препаратов следует избегать их контаминации бактериями и бактериальными токсинами;
- следует учитывать вероятность инактивации фагов при их стерилизации;
- высокая специфичность бактериофагов ограничивает спектр таргетных клеток;
- фаготерапия в сочетании с антибиотиками усиливает взаимодействие между фагами и бактериями, расширяя генный обмен путём трансдукции, что приводит к адаптации микробиоты [51].

Одним из путей преодоления негативных аспектов применения бактериофагов является использование эндолизина — выделенного фагового литического фермента.

В эксперименте *in vivo* продемонстрирована высокая антибактериальная эффективность фермента лизина, выделенного из стрептококкового фага. Муреингидролаза (лизин) обладает специ-

фической активностью в отношении патогенных стрептококков групп А, С, Е. Результаты экспериментального исследования на животных, полученные американскими учёными, продемонстрировали как бактерицидную активность фермента, так и снижение колонизирующей способности микробов при превентивном введении [52].

Описаны экспериментальные исследования по слиянию лизинов и Fc-фрагмента человеческого IgG с образованием функционального гомодимера + лизобелка или «лизибоди» (от *англ.* lysin and antibody) [53]. Пептидогликан-связывающий домен данной конструкции взаимодействует с пептидогликаном клеточной стенки бактерий. При этом Fc-фрагмент Ig связывается с системой комплемента, что в дальнейшем усиливает фагоцитоз и способствует элиминации бактерий как *in vitro*, так и *in vivo* на модели мышинного сепсиса.

Продемонстрирована эффективность данных гибридов в отношении метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Однако грамотрицательные бактерии не чувствительны к действию лизинов из-за наличия наружной мембраны в оболочке [54].

Фаготерапия будущего — это персонализированная фаготерапия. Индивидуально подобранные бактериофаги — уникальное средство борьбы с инфекциями, которые торпидны к лечению антибиотиками. Персонализированная фаготерапия подразумевает эксклюзивную методику подбора эффективных фагов с учётом изменчивости возбудителей и выраженности иммунного ответа со стороны макроорганизма [36, 51].

Сотрудниками Научно-методического центра по изучению и идентификации бактериофагов Роспотребнадзора, созданного на базе МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, разработан алгоритм персонализированного подхода к фаготерапии ИСМП в ОРИТ стационаров Российской Федерации [55].

Первый этап включает определение чувствительности штамма-возбудителя ИСМП к бактериофагу. Сложность этапа заключается в том, что часто одноимённые препараты с единым составом и спектром литической активности отличаются друг от друга. Смена состава коктейля обоснована и обеспечивает более высокую эффективность в борьбе с внебольничными инфекциями, но создаёт препятствия при лечении ИСМП, т. к. тестируемый в лаборатории препарат и препарат, назначаемый пациенту, могут отличаться [55].

Следующий этап — оценка иммунного ответа организма, что особенно актуально при рецидивирующих инфекциях и повторном применении бактериофагов. Показано, что фагнейтрализующие IgG-антитела возникают спустя 2–3 нед. после окончания фаготерапии и являются фагоспецифическими, в связи с чем возникает необходи-

мость замены фага, к которому сформировалась невосприимчивость [55].

На заключительном этапе необходимо выбрать и обосновать оптимальную фармакологическую форму и способ введения бактериофага. В этом аспекте учитывается локализация инфекции, а также биологические свойства штамма фага, в том числе длительность его персистенции в организме [55].

По данным ряда авторов, персонализированная фаготерапия ИСМП, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью, повышает эффективность лечения от 40 до 70% [55, 56].

Для быстрого доступа к эффективным терапевтическим фагам обосновано создание фаговых библиотек или банков фагов. Этому способствует обилие и разнообразие фагов как в окружающей среде, так и в организме человека. Однако, несмотря на увеличение количества попыток создания подобных библиотек в последнее время, число фаговых банков и информация, содержащаяся в них, требует доработки и совершенствования [57].

Не все фаги являются терапевтическими. Для того, чтобы фаг мог быть включен в фаговый банк, необходимо произвести полную расшифровку генома с исключением наличия генов токсичности, резистентности, интеграции, обозначить круг клеток-хозяев. Фаг должен проявлять высокую литическую активность [58, 59]. Оцениваются также такие критерии, как высокий выход фага, идентифицированный рецептор, антибиоплёночная активность, низкая индукция резистентности, стабильность при хранении и доклиническая оценка бактериофагов (например, безопасность, эффективность, фармакодинамика и фармакокинетика, иммунные реакции человека) [60, 61].

Генная инженерия, обмен библиотеками фагов позволят создать благоприятные условия для создания глобальной библиотеки фагов, что в итоге будет способствовать максимальному антимикробному покрытию и преодолению полирезистентности наиболее распространённых зоокоммиальных патогенов, таких как группа ESKAPE (*E.faecium*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *Paeruginosa* и виды *Enterobacter*) [62].

Ещё одним перспективным направлением применения бактериофагов является использование продуктов фагового лизиса бактерий для стимуляции иммунной системы. В частности, подобные вакцинные препараты были использованы в ветеринарной практике для профилактики стафилококковых инфекций, вызванных MRSA. Аналогичные лизаты производились также для лечения инфекций у людей [63].

Обосновано и успешно зарекомендовало себя использование бактериофагов в качестве средств, прерывающих цепочку передачи госпитальных

инфекций. Данное направление подразумевает применение фагов для деконтаминации поверхностей, медицинского инструментария, обеззараживания рук медперсонала, а также интраназальное и пероральное применение у носителей MRSA [63, 64].

Заключение

Оптимизация размножения фагов, методов их очистки, аспекты безопасности и эффективности фагосодержащих препаратов — это вопросы, которые сохраняют чрезвычайную актуальность и требуют скорейшего решения.

Литература/References

1. Косова А.А., Чалана В.И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в стационарах России: опыт мета-анализа заболеваемости. Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2018; 12: 57–64. [Kosova A.A., Chalapa V.I. Infections associated with giving medical care in hospitals of Russia: experience of meta analysis of morbidity. Public Health and Life Environment — PH&LE. 2018; 12: 57–64. (in Russian)]
2. Haque M., Sartelli M.O., McKimm J., Bakar M.A. Health care-associated infections — an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2321–2333. doi: 10.2147/idr.s177247.
3. Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Ковали́шена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И., Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 4–10. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-10. [Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V., Akimkin V.G. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(6): 4–10. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-10 (in Russian)]
4. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Ковали́шена О.В., Стасенко В.Л., Тутельян А.В., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по её положениям. Нижний Новгород, «Ремедиум-Поволжье», 2012; 84. [Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Tutelyan A.V., Feldblum I. V., Shkarin V.V. Nacional'naya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. Nizhnij Novgorod, «Remedium-Povolzh'e», 2012; 84 (in Russian)]
5. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., Покровский В.И., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Краевой С.А., Костенко Н.А., Брико Н.И., Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В., Козлов Р.С., Стасенко В.Л., Голубкова А.А., Сухих Г.Т., Припутневич Т.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В., Шкода А.С., Шумилов В.И., Митрохин С.Д., Ершова О.Н., Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Иванов И.В., Швабский О.Р., Шестопалов Н.В. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. Медицинский алфавит. 2017; 4 (38): 5–9. [Naigovzina N.B., Popova A.Yu., Biryukova E.E., Ezhlova E.B., Igonina E.P., Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Kraevoy S. A., Kostenko N.A., Briko N.I., Brusina E.B., Zuyeva L.P., Feldblum I.V., Shkarin V.V., Kozlov R.S., Stasenko V.L., Golubkova A.A., Sukhikh G.T., Priputnevich T.V., Shmakov R.G., Zubkov V.V., Skoda A.S., Shumilov V.I., Mitrokhin S.D., Ershova O.N., Selkova E.P., Grenkova T.A., Ivanov I.V., Shvabsky O.R., Shestopalov N.V. Optimizatsiya sistema mer bor'by i profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi v Rossijskoj Federacii. Medicinskij alfavit. 2017; 4 (38): 5–9. (in Russian)]
6. Bryers J.D. Medical Biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 100 (1): 1–18. doi: 10.1002/bit.21838.
7. Donlan R.M. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7 (2): 277–81. doi: 10.3201/eid0702.010226.
8. Pour N.K., Dusane D.H., Dhakephalkar P.K., Zamin F.R., Zinjarde S.S., Chopade B.A. Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii* strains isolated from urinary tract infection and urinary catheters. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011; 62 (3): 328–338. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00818.x.
9. Haddadin Y., Annamaraju P., Regunath H. Central Line Associated Blood Stream Infections. 2022 Nov 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 28613641.
10. Cherry J.D., Yogeve R., Harrison G.J., Tan T., Kaplan S.L., Steinbach W.J., Hotez P.J. Infections related to prosthetic or artificial devices. In Feigin, Cherry, Demmier and Kaplan: Textbook of Pediatric Diseases, 7th ed. Elsevier Saunders. 2013; 1015–1043.
11. Campoccia D., Montanaro L., Arciola C.R. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance *Biomaterials.* 2006; 27 (11): 2331–2339. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.044.
12. Kalita S.J., Verma S. Nanocrystalline hydroxyapatite bioceramic using microwave radiation: synthesis and characterization. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2010; 30(2): 295–303. doi: 10.1016/j.msec.2009.11.007.
13. Harris L.G., Richards R.G. Staphylococci and implant surfaces: a review. *Injury.* 2006; 37 Suppl 2: 3–14. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.003.
14. Teterycz D., Ferry T., Lew D., Stern R., Assal M., Hoffmeyer P., Bernard L., Uckay I. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (10): 913–918. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.014.
15. Wright J. A., Nair S. P. Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300 (2–3): 193–204. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.10.003.
16. Rohde H., Burandt E., Siemssen N., Frommelt L., Burdelski C., Wurster S., Stefanie Scherpe S., Davies A.P., Harris L.G., Horstkotte M.A., Knobloch J.K.-M., Ragnath Ch., Kaplan J.B., Mack D. Polysaccharide intercellular adhesion or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials.* 2007; 28 (9): 1711–1720. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046.
17. Eposito S., Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (4): 287–293. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.010
18. Umscheid C.A., Mitchell M.D., Doshi J.A., Agarwal R., Williams K., Brennan P.J. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Cont Hosp Epidemiol.* 2011; 32 (2): 101–114. doi:10.1086/657912.
19. Cortese Y.J., Wagner V.E., Tierney M., Devine D., Fogarty A. Review of catheter-associated urinary tract infections and *in vitro* urinary tract models. *J Heal Eng.* 2018; 14: 1–16. doi: 10.1155/2018/2986742.
20. Mandakhlikar K.D., Rahmat J.N., Chiong E., Neoh K.G., Shen L., Tambyah P.A. Extraction and quantification of biofilm bacteria: method optimized for urinary catheters. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 8069. doi: 10.1038/s41598-018-26342-3.
21. Flores-Mireles A.L., Walker J. N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
22. Sohail M.R., Usulan D.Z., Khan A.H., Friedman P.A., Hayes D.L., Wilson W.R., Steckelberg J.M., Stoner S.M., Baddour L.M. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (2): 166–173. doi: 10.1086/518889.
23. Baman T.S., Gupta S.K., Valle J.A., Yamada E. Risk factors for mortality in patients with cardiac device-related infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 129–134. doi: 10.1161/circp.108.816868.
24. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., Ochoa J.A., Frisch D.R., Ho R.T., Pavri B.B., Kurtz S.M. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (10): 1001–1006. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.033.

25. Cernada M., Brugada M., Golombek S., Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2014; 105: 98–107. doi: 10.1159/000355539.
26. Pneumatikos I.A., Dragoumanis C.K., Bouros D.E. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 673–680. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819868e0.
27. Feldman C., Kassel M., Cantrell J., Kaka S., Morar R., Mahomed A.G., Phillips J.I. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation *Eur Respir J*. 1999; 13 (3): 546–551. doi: 10.1183/09031936.99.13354699.
28. Gil-Perotin S., Ramirez P., Marti V., Sahuquillo J.M., Gonzalez E., Calleja I., Menendez R., Bonastre J. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care*. 2012; 16 (3): 93. doi: 10.1186/cc11357.
29. Friedland D.R., Rothschild M.A., Delgado M., Isenberg H., Holzman I. Bacterial colonization of endotracheal tubes in intubated neonate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127 (5): 525–528. doi: 10.1001/archotol.127.5.525.
30. Trejo-Hernández A., Andrade-Domínguez A., Hernández M., Encarnación S. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans* — *Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *ISME J*. 2014; 8 (10): 1974–1988. doi: 10.1038/ismej.2014.53.
31. Rodrigues M.E., Lopes S.P., Pereira C.R., Azevedo N.F., Lourenço A., Henriques M., Pereira M.O. Polymicrobial ventilator-associated pneumonia: Fighting *in vitro* *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* biofilms with antifungal-antibacterial combination therapy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170433. doi: 10.1371/journal.pone.0170433.
32. Hamet M., Pavan A., Dalle F., Pechinot A., Prin S., Quenot J.-P., Charles P.-E. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia *Intensive Care Med*. 2012; 38 (8): 1272–1279. doi: 10.1007/s00134-012-2584-2.
33. Решедко Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008; 10 (2): 96–112. [Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I. et al. Rezistentnost' k antibiotikam gramotricatel'nyh vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij v ORIT mnogoprofil'nyh stacionarov Rossii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2008; 10 (2): 96–112. (in Russian)]
34. Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikhonova N.V. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans. *Front Microbiol* 2018; 9: 1696. doi: 10.3389/fmicb.2018.01696.
35. Haq I.U., Chaudhry W.N., Akhtar M.N., Andleeb S., Qadri I. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Virology*. 2012; 9: 9. doi: 10.1186/1743-422X-9-9.
36. Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (1): 65–70. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70 [Aslanov B.I., Lubimova A.V., Zueva L.P. Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks. *Journal Infectology*. 2019; 11 (1): 65–70. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70. (in Russian)]
37. Прокопенко Е.И., Щербакоева Е.О., Ватазин А.В., Будникова Н.Е., Янковой А.Г., Будникова Н.Е., Агафонова С.Г. Применение бактериофага для лечения гнойно-септических осложнений у больной с почечным аллотрансплантатом. *Урология*. 2005; 6: 43–46. [Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Vatazin A.V., Budnikova N.E., Yankovoy A.G., Budnikova N.E., Agafonova S.G. Primenenie bakteriofaga dlya lecheniya gnojno-septicheskikh oslozhnenij u bol'noj s pochechnym allotransplantatom. *Urologiya*. 2005; 6: 43–46. (in Russian)]
38. Chan V.K., Turner P.E., Kim S., Mojibian H.R., Eleftheriades J.A., Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health*. 2018; 2018 (1): 60–66. doi: 10.1093/emph/eoy005.
39. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. Свежевыделенные штаммы возбудителей — важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. «ИмБио». Нижний Новгород: Вакцинология, 2006; 3 [Anikina T.A., Ryzanova S.Kh., Sergeeva E.N. Svezhevydelennye shtammy vozбудitelej — vazhnejshij komponent proizvodstva adaptirovannyh lechebno-profilakticheskikh bakteriofagov. «ImBio». Nizhnij Novgorod, 2006; 3 (in Russian)]
40. Abul-Hassan H.S., El-Tahan K., Massoud B., Gomaa R. Bacteriophage therapy of *Pseudomonas* burn wound sepsis. *Ann. Meditern Burn Club*. 1990; 3: 262–264.
41. Slopek S., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987; 35: 569–583.
42. Гостышев В.К., Станоевич У.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воронаева Е.А., Шкроб Л.О., Матвеевская Н.С., Попов Д.В. Третичный перитонит: возможности его профилактики. *Хирургия*. 2007; 9: 15–18. [Gostishchev V.K., Stanoevich U.S., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Shkrob L.O., Matvievskaia N.S., Popov D.V. Tretichnyj peritonit: vozmozhnosti ego profilaktiki. *Hirurgiya*. 2007; 9: 15–18. (in Russian)]
43. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций. *Казанский мед. журнал*. 2002; 4: 258–261. [Khairullin I.N., Pozdeev O.K., Shaimardanov R.Sh. Effektivnost' primeneniya specificheskikh bakteriofagov v lechenii i profilaktike hirurgicheskikh posleoperacionnyh infekcij. *Kazanskiy Med Zhurnal*. 2002; 4: 258–261. (in Russian)]
44. Cao F., Wang X., Wang L., Li Z., Che J., Wang L., Li X., Cao Z., Zhang J., Jin L., Xu Y. Evaluation of the efficacy of a bacteriophage in the treatment of pneumonia induced by multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 752930. doi: 10.1155/2015/752930.
45. Hung C.H., Kuo C.F., Wang C.H., Wu C.M., Tsao N. Experimental phage therapy in treating *Klebsiella pneumoniae*-mediated liver abscesses and bacteremia in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 1358–1365. doi: 10.1128/AAC.01123-10.
46. 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. doi: 10.1016/j.micpath.2016.08.001.
47. Hesse S., Rajauri M., Wall E., Johnson J., Bliskovsky V., Gottesman S., Adhya S. Phage resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 evolves via diverse mutations that culminate in impaired adsorption. *mBio*. 2020; 11 (1): e02530-19. doi: 10.1128/mBio.02530-19.
48. Zimecki M., Artym J., Kocieba M., Weber-Dabrowska B., Borysowski J., Górski A. Prophylactic effect of bacteriophages on mice subjected to chemotherapy-induced immunosuppression and bone marrow transplant upon infection with *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol*. 2010; 199 (2): 71–79. doi: 10.1007/s00430-009-0135-4.
49. Vinodkumar C.S., Kalsurmath S., Neelagund Y.F. Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008; 51 (3): 360–366. doi: 10.4103/0377-4929.42511.
50. Morello E., Sausseureau E., Maura D., Huerre M., Touqui L., Debarbieux L. Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS One*. 2011 Feb 15; 6 (2): e16963. doi: 10.1371/journal.pone.0016963.
51. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М. Возможность использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 1 (14): 106–113. [Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Tsiurulnikova O.M. Vozmozhnosti ispol'zovaniya bakteriofagov v hirurgii i transplantologii. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennyh Organov*. 2012; 1 (14): 106–113. (in Russian)]
52. Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (7): 4107–4112. doi: 10.1073/pnas.061038398.
53. Raz A., Serrano A., Lawson C., Thaker M., Alston T., Bournazos S., Ravetch J.V., Fischetti V.A. Lysobodies are IgG Fc fusions with lysin binding domains targeting *Staphylococcus aureus* wall carbohydrates for effective phagocytosis. *PNAS*. 2017; 114 (18): 4781–4786. doi: 10.1073/pnas.1619249114.
54. Raz A., Serrano A., Thaker M., Alston T., Fischetti V.A. Lysostaphin lysibody leads to effective opsonization and killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (10): e01056-18. doi: 10.1128/AAC.01056-18.
55. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Еришова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., Митрохин С.Д., Киселева И.А., Орлова О.Е., Рубальский Е.О., Зулькарнеев Э.Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 2 (3): 66–74. [Aleshkin A.V., Selkova E.P., Erishova O.N., Savin I.A., Skoda A.S., Bochkareva S.S., Mitrokhin S.D., Kiseleva I.A., Orlova O.E., Rubalsky E.O., Zulkarneev E.R. Konceptiya personalizirovannoj fagoterapii pacientov otdeleniya reanimacii i intensivnoj terapii, stradayushchih infekcijami, svyazannymi s okazaniem medicinskoj pomoshchi. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Medicina*. 2018; 2 (3): 66–74. (in Russian)]
56. Татальский Д.В. Препараты бактериофагов и комбинации антибиотиков: *in vitro* активность в отношении изолятов *Pseudomonas*

- aeruginosa* ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 4 (18): 242–248. [Tapalsky D.V. Preparaty bakteriofagov i kombinacii antibiotikov: *in vitro* aktivnost' v otnoshenii izolyatov *Pseudomonas aeruginosa* ST235 s ekstremal'noj antibiotikorezistentnost'yu. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya. 2016; 4 (18): 242–248. (in Russian)]
57. Yerushalmy O., Khalifa L., Gold N., Rakov C., Alkalay-Oren S., Adler K., Ben-Porat Sh., Kraitman R., Gronovich N., Ginat K. Sh., Abdalrhman M., Copenhagen-Glazer Sh., Nir-Paz R., Hazan R. The israeli phage bank (IPB). *Antibiotics* (Basel). 2020; 9 (5): 269. doi: 10.3390/antibiotics9050269.
 58. Letarov A.V., Kulikov E.E. Determination of the bacteriophage host range: culture-based approach. *Methods Mol Biol.* 2018; 1693: 75–84. doi: 10.1007/978-1-4939-7395-8_7.
 59. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. Guidelines to compose an ideal bacteriophage cocktail. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1693: 99–110. doi: 10.1007/978-1-4939-7395-8_9.
 60. Hesse S., Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic Era; is it finally time for the age of the phage? *Annu Rev Microbiol.* 2019; 73: 155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.
 61. Kortright K.E., Chan B.K., Koff J.L., Turner P.E. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe.* 2019; 25: 219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
 62. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 1079–1081. doi: 10.1086/533452.
 63. Mann N.H. The potential of phages to prevent MRSA infections. *Res Microbiol.* 2008; 159: 400–405. doi: 10.1016/j.resmic.2008.04.003.
 64. Leszczyński P., Weber-Dabrowska B., Kohutnicka M., Luczak M., Górski A. Successful eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) intestinal carrier status in a healthcare worker — case report. *Folia Microbiol (Praha).* 2006; 51: 236–238. doi: 10.1007/BF02932128.

Информация об авторах

Даудова Адилья Джигангировна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Абдрахманова Радмила Охасовна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Ясенявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Демина Юлия Заурбековна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Рубальский Максим Олегович — врач клинической лабораторной диагностики ООО «Городская диагностическая лаборатория», Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8918-8921

Рубальский Олег Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Самотруева Марина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851

About the authors

Adilya D. Daudova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Radmila O. Abdrakhmanova — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Anna L. Yasyavskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Yuliya Z. Demina — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Maksim O. Rubalsky — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, City Diagnostic Laboratory, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8918-8921

Oleg V. Rubalsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Marina A. Samotrueva — MD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Olga A. Bashkina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851