УДК: 616.34-022.1-008.87-07:615.33:578.81

БАКТЕРИОФАГИ ПРОТИВ КИШЕЧНЫХ ПАТОГЕНОВ: ДОСТИЖЕНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

Асатова Нафиса Боходировна – к.м.н., доцент
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Рост антибиотикорезистентности и углубление представлений кишечной микробиоты в патогенезе широкого спектра заболеваний возродили интерес к бактериофагам как к высокоспецифичным антимикробным агентам. Фаги способны избирательно лизировать целевые бактерии, потенциально снижая коллатеральный ущерб микробиоте по сравнению с антибиотиками, что особенно важно при кишечных патологиях. Наиболее продвинутые направления включают лечение/профилактику бактериальных диарей, колита и системных осложнений, а также разработку фаговых и фаг-производных подходов против широкого круга бактериальных патогенов. При заболеваниях, в патогенезе которых бактериальные возбудители играют ключевую роль, бактериофаги рассматриваются как перспективный инструмент этиотропной терапии. В обзоре систематизированы доказательства эффективности и безопасности, обсуждены практические сценарии применения и представлены перспективы исследований в данной области.*

Ключевые слова: *бактериофаги, фаготерапия, антибиотикорезистентность, бактериальные патогены, кишечные инфекции, кишечная микробиота, эндолизины.*

ICHAK PATOGENLARIGA QARSHI BAKTERIOFAGLAR: ERISHILGAN YUTUQLAR, CHEKLOVLAR VA KEYINGI RIVOJLANISH YO‘NALISHLARI

Asatova Nafisa Boxodirovna – t.f.n., dotsent
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Antibiotiklarga rezistentlikning ortib borishi hamda ichak mikrobiotasining keng ko‘lamli kasalliklar patogenezidagi o‘rni haqidagi ilmiy tasavvurlarning chuqurlashuvi bakteriofaglarga yuqori spetsifik antimikrob vositalar sifatida qiziqishni qayta tikladi. Bakteriofaglar nishon bakteriyalarni selektiv ravishda lizisga uchratish xususiyatiga ega bo‘lib, antibiotiklar bilan taqqoslaganda ichak mikrobiotasiga yetkaziladigan kollateral zararni kamaytirish imkonini beradi. Bu, ayniqsa, ichak kasalliklarini davolashda muhim ahamiyat kasb etadi. Hozirgi kunda eng istiqbolli yo‘nalishlar bakterial diareyalar, kolit va tizimli asoratlarni davolash hamda profilaktika qilish, shuningdek, keng doiradagi bakterial patogenlarga qarshi fag va fag hosilalariga asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqishni o‘z ichiga oladi. Patogenezida bakterial qo‘zg‘atuvchilar hal qiluvchi rol o‘ynaydigan kasalliklarda bakteriofaglar etiotrop terapiyaning istiqbolli vositasi sifatida qaralmoqda. Mazkur sharhda bakteriofaglarning samaradorligi va xavfsizligi bo‘yicha mavjud ilmiy dalillar tizimlashtirilgan, ularni amaliyotda qo‘llashning asosiy ssenariylari muhokama qilingan hamda ushbu yo‘nalishdagi kelgusidagi ilmiy tadqiqotlarning istiqbollari yoritilgan.*

Kalit so‘zlar: *bakteriofaglar, fagoterapiya, antibiotiklarga rezistentlik, bakterial patogenlar, ichak infeksiyalari, ichak mikrobiotasi, endolizinlar.*

BACTERIOPHAGES AGAINST INTESTINAL PATHOGENS: ADVANCES, LIMITATIONS, AND FUTURE DIRECTIONS

Asatova Nafisa Bokhodirovna – Ph.D., associate professor
Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract*. The growing prevalence of antibiotic resistance and the expanding understanding of the role of the gut microbiota in the pathogenesis of a wide range of diseases have renewed interest in bacteriophages as highly specific antimicrobial agents. Bacteriophages selectively lyse target bacteria and may minimize collateral damage to the gut microbiota compared with conventional antibiotics, making them particularly attractive for the management of intestinal disorders. The most advanced areas of research include the treatment and prevention of bacterial diarrheal diseases, colitis, and systemic complications, as well as the development of phage- and phage-derived therapeutic approaches targeting a broad spectrum of bacterial pathogens. In diseases in which bacterial pathogens play a central role in pathogenesis, bacteriophages are increasingly recognized as a promising tool for etiotropic*

therapy. This review summarizes current evidence regarding the efficacy and safety of bacteriophage-based interventions, discusses their potential clinical applications, and outlines future research directions in this rapidly evolving field.

Keywords: *bacteriophages, phage therapy, antibiotic resistance, bacterial pathogens, intestinal infections, gut microbiota, endolysins.*

Фаготерапия представляет собой многообещающий дополнительный подход к лечению трудноизлечимых бактериальных инфекций, особенно вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью [15;20;21; 22]. В отличие от антибиотиков, фаги обладают высокой степенью специфичности к хозяину, часто воздействуя только на подгруппу одного вида бактерий или даже на определенные штаммы, что позволяет применять высоко персонализированные методы лечения. Более широкое клиническое внедрение фаготерапии требует стандартизированной и воспроизводимой диагностической методологии для оценки активности фагов и выбора оптимального фага или комбинации фагов для каждого пациента. Несмотря на то, что в некоторых географических регионах тестирование чувствительности к фагам (ТЧФ) практикуется уже почти столетие, стандартизированной международной эталонной диагностической методологии для ТЧФ не существует [1;7]. Внедрение стандартизированной эталонной методики тестирования чувствительности к противомикробным препаратам (AST) превратило антибиотики из экспериментальных соединений в надежные клинические инструменты, позволив врачам воспроизводимо сопоставлять фенотипическую активность лекарств *in vitro* с патогенами и определять клинически значимые пороговые значения. Следовательно широкий круг заболеваний является потенциальными объектами исследований. Так как все еще актуальными являются диарейгенные инфекции и основные значимые бактериальные возбудители хронических воспалительных заболеваний кишечника, данное направление в медицине делает привлекательной исследования, связанные с этими нозологиями. Наряду с этим, высокая распространённость бактериальных инфекций и антибиотикорезистентности, критическая роль микробиоты в колонизационной резистентности и воспалении, доступность локального (перорального/ректального) введения имеет важное значение.

Несмотря на значительный терапевтический потенциал бактериофагов, именно желудочно-кишечный тракт представляет собой одну из наиболее сложных биологических систем для реализации эффективной фаготерапии. Это обусловлено наличием ряда физиологических и биохимических барьеров, способных существенно снижать жизнеспособность фаговых частиц и ограничивать их терапевтическую эффективность. Одним из основных препятствий является кислая среда желудка, которая может приводить к инактивации значительной части бактериофагов до их попадания в кишечник. Дополнительное негативное влияние оказывают желчные кислоты, пищеварительные ферменты и другие компоненты желудочно-кишечного содержимого, способные изменять стабильность и биологическую активность фаговых препаратов. Не менее важной проблемой является неравномерное распределение бактериофагов в просвете кишечника и слизистом слое, что затрудняет их контакт с бактериями-мишенями, локализованными в биопленках или глубоких слоях кишечной слизи. Эффективность терапии также во многом определяется способностью фаговых частиц преодолевать защитные барьеры и достигать достаточной концентрации непосредственно в очаге бактериальной колонизации. Кроме того, важнейшим условием успешного лечения является точное соответствие бактериофага конкретному штамму бактерии-мишени. Поскольку большинство бактериофагов обладают высокой специфичностью и ограниченным спектром хозяев, даже незначительные генетические различия между штаммами одного и того же бактериального вида могут существенно снижать эффективность фаговой терапии или полностью исключать возможность инфицирования бактерии фагом. В связи с этим перед назначением лечения нередко требуется предварительная идентификация возбудителя и определение его чувствительности к конкретным бактериофагам. Совокупность перечисленных факторов подчеркивает необходимость разработки эффективных систем доставки, совершенствования технологий инкапсуляции фагов и создания персонализированных подходов к подбору фаговых препаратов, способных обеспечить максимальную терапевтическую эффективность в условиях желудочно-кишечного тракта. Современные научные обзоры подчеркивают, что эффективность фаготерапии определяется комплексным соблюдением трех ключевых условий, образующих своеобразную «триаду» успешного лечения. Первым и наиболее важным компонентом является правильный выбор терапевтической мишени, включающий точную идентификацию патогенного микроорганизма или нежелательного бактериального таксона, участвующего в развитии заболевания. Вторым компонентом выступает подбор соответствующего

бактериофага или рационально сформированного фагового коктейля, обладающего высокой литической активностью в отношении целевого возбудителя и способного эффективно элиминировать его. Третьим обязательным условием является оптимизация системы доставки фагового препарата, которая включает выбор лекарственной формы, защиту вирусных частиц от инактивации в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта, обеспечение их стабильности до достижения очага инфекции, а также определение оптимального режима дозирования и кратности введения. Одним из фундаментальных преимуществ бактериофагов является их высокая специфичность и, как правило, узкий спектр хозяев, что позволяет осуществлять селективную элиминацию патогенных микроорганизмов без значительного воздействия на представителей нормальной кишечной микробиоты. Такая избирательность существенно отличает фаготерапию от традиционной антибиотикотерапии широкого спектра действия, которая нередко сопровождается нарушением микробного гомеостаза кишечника. Сохранение состава и функциональной активности комменсальной микробиоты имеет особое значение при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, поскольку предотвращает развитие дисбиотических изменений, ограничивает избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов и способствует поддержанию колонизационной резистентности кишечника. Кроме того, минимальное влияние бактериофагов на нормальную микрофлору потенциально снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи и инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*, которая является одним из наиболее серьезных осложнений длительной или нерациональной антибиотикотерапии. Благодаря этим особенностям фаготерапия рассматривается как перспективная стратегия селективной модификации кишечной микробиоты, сочетающая высокую противомикробную активность с сохранением микробного гомеостаза и снижением вероятности нежелательных побочных эффектов.

В отличие от химических антибиотиков, фаги могут размножаться в присутствии чувствительного хозяина, что порождает концепцию «самодозирования». Однако в кишечнике это преимущество может нивелироваться: при низкой плотности мишени, в биоплёнках или в слизистом слое фаги могут не достигать эффективной репликации [14;24].

Наиболее «прямое» применение — фаги против *Shigella*, патогенных *E. coli*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* и др. Современные систематические обзоры по доклиническим моделям подчёркивают эффективность фагов в снижении бактериальной нагрузки, уменьшении выраженности диареи/энтерита и предотвращении осложнений, особенно на фоне растущей устойчивости к антибиотикам [13;16;19;25]. При этом, клинических исследований именно «при ОКИ у людей» меньше, чем хотелось бы, интерес активно растёт; общее поле клинических испытаний фаготерапии расширяется, и число зарегистрированных испытаний увеличивается (в т.ч. по данным обзоров клинических испытаний в США и Европе) [3;9].

Воспалительные заболевания кишечника не относятся к классическим инфекционным заболеваниям, поскольку их развитие обусловлено сложным взаимодействием генетических, иммунологических и факторов окружающей среды. Тем не менее многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нарушения состава и функциональной активности кишечной микробиоты (дисбиоз), а также избыточное накопление отдельных условно-патогенных бактериальных таксонов способны поддерживать хроническое воспаление, усиливать иммунную активацию и способствовать прогрессированию патологического процесса. В связи с этим бактериофаги рассматриваются как перспективный инструмент микробиом-направленной терапии. Благодаря высокой специфичности действия они способны селективно элиминировать или снижать численность потенциально патогенных бактериальных популяций, не оказывая выраженного негативного воздействия на представителей нормальной кишечной микробиоты. Такой таргетный подход позволяет осуществлять контролируемую модуляцию микробного сообщества, минимизируя риск развития дисбиотических нарушений, которые нередко сопровождают применение антибиотиков. Следовательно, фаготерапия представляет значительный интерес как потенциальная стратегия коррекции микробиоты, направленная на уменьшение воспалительной активности и восстановление микробного гомеостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Современные систематические обзоры и метаанализы подчеркивают высокий потенциал фаготерапии как перспективного направления в лечении воспалительных заболеваний кишечника, однако одновременно отмечают, что имеющиеся клинические данные остаются ограниченными и находятся на ранней стадии накопления доказательной базы. Несмотря на обнадеживающие результаты доклинических исследований и первых клинических испытаний, эффективность и безопасность данного подхода требуют дальнейшего подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях. Среди ключевых нерешённых вопросов выделяют оптимальный вы-

бор бактериальных мишеней для фагового воздействия, обеспечение стабильности и воспроизводимости терапевтического эффекта, а также оценку долгосрочных последствий вмешательства в структуру кишечного микробиома. Особое внимание уделяется риску возникновения непредсказуемых изменений в микробной экосистеме кишечника, которые могут повлиять на функциональное состояние микробиоты, метаболическую активность микроорганизмов и взаимодействие между микробным сообществом и иммунной системой хозяина. В связи с этим дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку научно обоснованных стратегий применения бактериофагов, обеспечивающих высокую эффективность терапии при сохранении микробного гомеостаза и минимизации потенциальных неблагоприятных последствий. Наряду с лечением конкретных патогенов, формируется направление «in situ editing» — использование фагов для перестройки микробного сообщества к здоровому состоянию. Принципиально важны работы, демонстрирующие точный лизис целевых бактерий и одновременное восстановление полезных таксонов в моделях, где антибиотики приводят к более грубым изменениям микробиоты.

Для клинического применения обычно рассматривают строго литические фаги. Коктейли повышают охват штаммов и снижают вероятность быстрого формирования резистентности. Комбинации могут подбираться эмпирически (широкий коктейль) или персонализированно по выделенному штамму [2;8;12].

Ограниченный *«спектр хозяев»* — одновременно преимущество и проблема. Появляются инженерные подходы по изменению круга хозяев и рецепторного распознавания, а также фаги-«доставщики» генетических грузов (например, для подавления вирулентности). Это пока в основном исследовательский пласт, но именно он может сделать терапию более «масштабируемой» для гастроэнтерологии. В частности, эндолизины (и другие фаговые белки) интересны как более стандартизируемые молекулы с предсказуемой фармакологией. При этом существуют сложности применения, в частности, желудочная кислотность и протеолиз снижают титр фага, а значит уменьшают вероятность контакта с мишенью. Даже при выживании фага остаются проблемы диффузии через слизь и конкуренции с адсорбцией на пищевые компоненты [4;11;23].

Инкапсуляция бактериофагов в настоящее время рассматривается как одно из наиболее перспективных и практически реализуемых направлений повышения эффективности фаготерапии при пероральном введении. Основной целью данной технологии является защита фаговых частиц от неблагоприятного воздействия кислой среды желудка, пищеварительных ферментов и желчных кислот, которые способны существенно снижать их жизнеспособность и, соответственно, терапевтический потенциал. Использование различных систем инкапсуляции позволяет сохранить биологическую активность бактериофагов в процессе прохождения через верхние отделы желудочно-кишечного тракта и обеспечить их контролируемое высвобождение непосредственно в кишечнике, где локализуется большинство бактериальных мишеней. Современные технологии инкапсуляции основаны на применении биосовместимых и биодеградируемых материалов, включая альгинаты, хитозан, полисахаридные и липидные матрицы, а также полимерные микрокапсулы и наноконтейнеры, способные защищать бактериофаги от преждевременной инактивации. Такие системы доставки не только повышают выживаемость фагов в условиях желудочно-кишечного тракта, но и способствуют более равномерному распределению препарата в кишечнике, пролонгированному высвобождению активных вирусных частиц и увеличению вероятности их контакта с бактериями-мишенями. Кроме того, применение технологий инкапсуляции позволяет повысить воспроизводимость терапевтического эффекта, уменьшить потери фагов при прохождении через желудок и потенциально снизить необходимую дозу препарата. В связи с этим разработка эффективных систем инкапсуляции рассматривается как одно из ключевых направлений совершенствования фаготерапии и важный этап на пути к её широкому клиническому применению при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Обзоры и экспериментальные работы описывают различные носители (полимерные частицы, гидрогели, липосомы), подчёркивая, что альгинат/хитозан-решения часто дают pH-защиту и более контролируемый релиз. Отдельные современные работы демонстрируют улучшение стабильности и бактерицидной активности фаг-коктейлей при инкапсуляции (в т.ч. для перорального введения), что усиливает интерес к трансляции таких технологий на человеческие кишечные инфекции. Наряду с этим для патологии дистальных отделов толстой кишки локальная доставка может обходить часть барьеров верхних отделов ЖКТ. Однако выбор пути введения зависит от локализации мишени, а сравнение «перорально vs ректально» требует аккуратной интерпретации по конкретному патогену и модели [5;10;18].

Обзоры клинических испытаний фаготерапии отмечают накопление данных по безопасности и рост числа исследований, хотя дизайн и

качество доказательств неоднородны. Для фаговых препаратов критичны: очистка, контроль эндотоксина (особенно для фагов против грамотрицательных бактерий), воспроизводимость титра и стабильность при хранении. Это не только медицинская, но и регуляторная проблема: без унификации стандартов трудно сравнивать исследования и масштабировать производство. [6]. Риск переноса генетических элементов (в т.ч. факторов вирулентности/устойчивости) — одна из причин, почему для терапии предпочитают строго литические фаги и проводят геномный скрининг кандидатов. Коктейли и адаптивная смена состава при утрате чувствительности — базовая тактика. В некоторых сценариях обсуждаются комбинированные схемы «фаг + антибиотик» (фаг-антибиотик синергия), но клиническая оптимизация (дозы, последовательность, риски дисбиоза) требует дальнейших исследований.

Фаготерапия представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной антимикробной терапии, находясь на стыке концепции персонализированной медицины и требований, предъявляемых к стандартизированным лекарственным препаратам. Индивидуальный подбор бактериофагов в соответствии с особенностями бактериального патогена конкретного пациента обеспечивает высокий потенциал эффективности лечения, однако одновременно создает значительные трудности для разработки унифицированных схем производства, контроля качества и клинического применения. Современные систематические обзоры клинических исследований подчеркивают, что, несмотря на стремительный рост научного и клинического интереса к фаготерапии, её широкое внедрение в медицинскую практику по-прежнему ограничивается рядом нерешённых научных, технологических и регуляторных вопросов. К числу наиболее значимых проблем относятся недостаточный объём высококачественных клинических доказательств эффективности и безопасности, необходимость организации производства бактериофагов в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), обеспечение стабильности состава и воспроизводимости свойств фаговых коктейлей, а также разработка единых методов контроля их качества. Дополнительные сложности связаны с отсутствием унифицированных регуляторных механизмов регистрации и применения персонализированных фаговых препаратов, состав которых может изменяться в зависимости от индивидуальных особенностей бактериального возбудителя. В связи с этим дальнейшее развитие фаготерапии требует гармонизации нормативно-правовой базы, совершенствования технологий производства и стандартизации методов оценки эффективности и безопасности, что является необходимым условием для её успешной интеграции в современную клиническую практику.

Заключение. Фаговые препараты и фагпроизводные агенты формируют реальную альтернативу/дополнение к антибиотикам при кишечных патологиях, особенно там, где важна селективность и сохранение микробиоты (ОКИ у резистентных патогенов, CDI, микробиом-направленные стратегии). В то же время клиническая трансляция требует решения задач: (1) быстрой диагностики и подбора фага под штамм; (2) устойчивой пероральной доставки; (3) управления фагорезистентностью; (4) стандартизации производства и регуляторных маршрутов. Текущая динамика исследований, рост числа клинических испытаний и прогресс в технологиях доставки позволяют ожидать, что в ближайшие годы фаготерапия в гастроэнтерологии сместится от нишевого применения к более системным клиническим сценариям, прежде всего в рамках персонализированных или полу-персонализированных платформ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelmans, R.Le dosage du bactériophage [Bacteriophage dosage] *C R Soc Biol.* 1921; 85:1098-1100

2. Babkin, I.V.; Tikunova, N.V. Special Issue “Bacteriophage Genomics”: Editorial. *Microorganisms* 2023, *11*, 693.

3. Bernasconi OJ, Donà V, Tinguely R, Endimiani A. *In Vitro* Activity of 3 Commercial Bacteriophage Cocktails Against *Salmonella* and *Shigella* spp. Isolates of Human Origin. *Pathogens and Immunity*. 2018. 3(1): 72-81. doi: 10.20411/pai.v3i1.234.

4. Bignaud A, Conti DE, Thierry A, Serizay J, Labadie K, Poulain J, Cheny O, Colón-González M, Debarbieux L, Guerrero-Osornio M, Helaine S, Hill P, Le Tinier G, Millot GA, Morales L, Parada A, Riera N, Iraola G, Koszul R, Marbouty M. Phages with a broad host range are common across ecosystems. Nat Microbiol. 2025 Oct; 10(10):2537-2549. doi: 10.1038/s41564-025-02108-2. Epub 2025 Sep 19. PMID: 40973790.

5. Brenner T, Fong K, Lee S, Wang S. A Dynamic Method for Broad-Spectrum Bacteriophage Cocktail Formulation Against Poultry-Associated *Salmonella enterica*. Phage (New Rochelle). 2020 Jun 1;1(2):109-117. doi: 10.1089/phage.2020.0002. Epub 2020 Jun 16. PMID: 36147893; PMCID: PMC 9041457.

6. Fortier LC, Moineau S. Phage production and maintenance of stocks, including expected stock lifetimes. Methods Mol Biol. 2009;501:203-19. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_19. PMID: 19066823.

7. Gratia, A.Des relations numériques entre bactéries lysogènes et particules de bacteriophages [Numerical relationships between lysogenic bacteria and bacteriophage particles] *Ann Inst Pasteur (Paris).* 1936; 57:652- 676;

8. Hsu PL, Ross W, Landy A. The lambda phage att site: functional limits and interaction with Int protein. Nature. 1980 May 8;285(5760):85-91. doi: 10.1038/285085a0. PMID: 6246439; PMCID: PMC1994824.

9. Iskender I, Bosma J, Soudier P, Guo Y, Li J, Noireaux V, Bowden S. Cell-free synthesis and characterization of Salmonella, Escherichia coli, and Shigella-specific bacteriophages. Microb Cell Fact. 2026 Jun 30. doi: 10.1186/s12934-026-03049-z. Epub ahead of print. PMID: 42380887.

10. Jessup CM, Forde SE. Ecology and evolution in microbial systems: the generation and maintenance of diversity in phage-host interactions. Res Microbiol. 2008 Jun;159(5):382-9. doi: 10.10 16/j.resmic.2008.05.006. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18582563.

11. Kutter E. Phage host range and efficiency of plating. Methods Mol Biol. 2009;501:141-9. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_14. PMID: 19066818.;

12. Marques, A.T.; Tanoeiro, L.; Duarte, A.; Gonçalves, L.; Vítor, J.M.B.; Vale, F.F. Genomic Analysis of Prophages from *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates. *Microorganisms* 2021, *9*, 2252.

13. Nalleyt Segundo-Arizmendi , Alejandra Paola Flores-Coria, Janeth Gómez-Garcia, Efrén Hernández-Baltazar, Angélica Meneses-Acosta Bacteriophages against *Salmonella enterica*: challenges and opportunities. Front. Bioeng. Biotechnol., 07 August 2025.

14. Pei R., Lamas-Samanamud G. R. Inhibition of biofilm formation by t7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. Appl. Environ Microbiol. 2014 Sep;80 (17): 5340–5348.

15. Pirnay, J.-P. · Djebara, S. · Steurs, G. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: A multicentre, multinational, retrospective observational study *Nature Microbiol.* 2024; **9**:1434-1453;

16. Poojari K, Akhila DS, Mohan Raj JR, Santhosh KS, Kenjar A, Ashwath P. Biocontrol of *Escherichia coli* and *Salmonella* in poultry meat using phage cocktail. Iran J Vet Res. 2022;23(3):270-274. doi: 10.22099/IJVR.2022.41490.6030. PMID: 3642 5599; PMCID: PMC9681973.

17. Umansky AA and Fortier LC (2023) The long and sinuous road to phage-based therapy of *Clostridioides* ***difficile***infections. *Front. Med.* 10:1259427. doi: 10.3389/fmed.2023.1259427.

18. Zaki BM, Fahmy NA, Aziz RK, Samir R, El-Shibiny A. Characterization and comprehensive genome analysis of novel bacteriophage, vB_Kpn_ZCK p20p, with lytic and anti-biofilm potential against clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Jan 23;13:1077995. doi: 10.3389/fcimb.2023.1077995. PMID: 367566 18; PMCID: PMC9901506.

19. Zelin Cui, Xiaokui Guo, Ke Dong, Safety assessment of Staphylococcus phages of the family Myoviridae based on complete genome sequences. PMC Journals. Jan 24. 2017; 7: 41259.

20. Всемирная организация здравоохранения (Европейское региональное бюро). Формирование доказательной базы в поддержку применения бактериофагов против антимикробной резистентности. 2024.

21. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Скрипченко Н.В. Персонифицированная терапия бактериофагами заболеваний органов пищеварения // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 2. С. 47–54. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-47-54.

22. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; том 17 (3): с.170–187.

23. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 1. С. 55–64. DOI: 10.36488/cmac. 2021.1.55-64.

24. Салмина Т. А., Цыгипало А. И., Шкода А. С. Опыт применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами. Трудный пациент. 2016; 10 – 11: 5–11.

25. Тикунова Н. В., Ворошилова Н. Н. Н. В. Тикунова, В. В. Морозова, А. Ю. Тикунов, А. М. Курильщиков. Генетическая характеристика и спектр антибактериальной активности бактериофагов, входящих в состав промышленных серий лекарственного препарата Пиобактериофаг поливалентный очищенный. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 2 (87): 93–100.