



© П.Г.БРЮСОВ, В.А.ПОТАПОВ, 2024
DOI: 10.52424/00269050_2024_345_3_12

Перспективы лечения раневой инфекции в условиях распространения бактериальной полирезистентности

*БРЮСОВ П.Г., заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственных премий СССР и РФ, профессор, генерал-майор медицинской службы в отставке (gwkg@mail.ru)^{1,2}
ПОТАПОВ В.А., кандидат медицинских наук, майор медицинской службы³*

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, Москва, Россия; ²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» МО РФ, Москва, Россия; ³Военный учебный центр при ФГБВОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

Статья раскрывает проблему глобальной антибиотикорезистентности и возможные пути ее преодоления в военном здравоохранении. Приведены исторические предпосылки борьбы с антибиотикорезистентностью и подчеркнута ведущая роль советских ученых в разработке и производстве первых антибиотиков и бактериофагов, благодаря которым в период Великой Отечественной войны медицинская служба вернула в строй тысячи бойцов, не допустила развития эпидемии холеры в период Сталинградской битвы. В последующие десятилетия приоритетным направлением во всем мире стал поиск новых групп антибиотиков, способных подавлять полирезистентную микрофлору. Однако биологическая изменчивость и адаптивность бактерий постоянно опережают возможности фармацевтической промышленности. Бактериофаги вновь обретают утраченное стратегическое значение, о чем свидетельствуют проводимые странами НАТО исследования и публикации о появлении «суперинфекции» в современных военных конфликтах. Поэтому использование бактериофагов в комплексном лечении пострадавших при инфекционном осложнении ран становится насущной необходимостью. Целесообразно создание при каждом крупном лечебном центре специализированных лабораторий с задачами целевой селекции бактериофагов для каждого больного, непрерывного мониторинга и анализа штаммов внешней и внутригоспитальной микрофлоры, регулярной биологической дезинфекции палатных и реанимационных отделений с применением бактериофагов на основе получаемых смывов и посевов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: антибиотикорезистентность, биопленки, бактериофаги, раневая инфекция, комплексное лечение.

Bryusov P.G.^{1,2}, Potapov V.A.³ – Prospects to treat wound infections in the spread of bacterial multidrug resistance.

¹Branch of the S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²The N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³Military training center at the A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article reveals the problem of global antibiotic resistance and ways to overcome it in military healthcare. The authors provide historical background for the fight against antibiotic resistance based on breakthrough discoveries in the first half of the 20th century. The leading role of Soviet scientists in the development and production of the first antibiotics and bacteriophages is emphasized, thanks to which during the Great Patriotic War the medical service returned thousands of soldiers to duty and prevented the development of a cholera epidemic during the Battle of Stalingrad. In subsequent decades, the search for additional groups of antibiotics capable of suppressing multidrug-resistant microflora has become a priority throughout the world. However, the biological variability and adaptability of bacteria constantly outpaces the capabilities of the pharmaceutical industry. Bacteriophages are regaining their lost strategic importance, as evidenced by research and publications conducted by NATO countries on the emergence of «superinfection» in modern military conflicts. Therefore, the use of bacteriophages in the complex treatment of victims with infectious complications of wounds becomes an urgent need.

К е y w o r d s: antibiotic resistance, biofilms, bacteriophages, wound infection, complex treatment.



Современные положения о лечении ран неразрывно связаны с достижениями военной медицины, а раневая инфекция является неотъемлемым спутником всех войн, начиная с древних времен. Первые алгоритмы лечения ран прослеживаются в трудах Гиппократов и практически не изменялись до момента формирования Н.И.Пироговым понятия о «госпитальных миазмах». Открытие бактериальных возбудителей подтвердило этиологическую гипотезу великого хирурга, а развитие химико-биологических наук способствовало активному внедрению методов асептики и антисептики в клиническую медицину. Знаменитый ученый А.Флеминг, открыв пенициллин в 1929 г., положил начало интенсивному развитию эпохи антибиотиков. Прогресс шел в сторону поиска и синтеза новых классов высокоэффективных антимикробных препаратов, но уже к 1990-м гг. эти возможности были исчерпаны. За прошедшие 30 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков, которые были бы способны проникать в биопленки и подавлять продуцирующие их микробные ассоциации [10, 13]. Массовое и зачастую неконтролируемое применение антибиотиков неуклонно ведет к потере их эффективности, увеличению минимальной подавляющей концентрации в очаге инфекции вследствие формирования резистентных бактериальных штаммов, поэтому на сегодняшний день для мировой фармацевтической отрасли остро стоит проблема синтеза новых антибактериальных препаратов, вызванная опережающей изменчивостью бактерий и отсутствием новых эффективных химических соединений [8, 15].

О нарастающей угрозе лекарственной устойчивости бактерий неоднократно заявляли представители ВОЗ, которые опубликовали в 2020 г. подробный отчет о распространенности антибиотикорезистентности в мире с анализом данных из 66 стран [35]. На основании этой работы был сделан вывод о присутствии полирезистентных бактериальных штаммов в лечебных учреждениях практически всех стран, независимо от уровня их благосос-

стояния и экономического развития. Согласно опубликованным данным американского Центра контроля и профилактики заболеваемости в 2019 г., в США антибиотикорезистентные бактерии стали причиной 2,8 млн случаев инфекций и более 35 тыс. смертей. Около 90% смертности приходилось на *Clostridioides difficile*, метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA) и энтеробактерии [21]. Коронавирусная инфекция (COVID-19), охватившая весь мир в 2020–2022 гг., усугубила проблему антибиотикорезистентности из-за массового применения антибактериальных препаратов в стационарах и на этапах амбулаторной помощи в рамках профилактики и борьбы с последствиями заболевания [5, 14].

Налаживание производства антибиотиков в 1940-х гг. привело к бурному развитию фармацевтической промышленности и потере в то время бактериофагами своей перспективной роли в клинической практике. Их возвращение в западную доказательную медицину началось около 10 лет назад, когда распространение антибиотикорезистентности в мире приобрело катастрофические масштабы. В странах бывшего СССР и Восточной Европы изучение и производство фагов не прекращались, поэтому специалисты из этих стран нередко выступают экспертами в западных проектах, связанных с фагами [1]. Вновь обрели актуальность накопленные за 90 лет достижения советской и российской медицины в лечении раневой инфекции с помощью фаготерапии, включающие опыт применения бактериофагов в период Великой Отечественной войны и разработки созданного в 1920-х гг. в Грузинской ССР уникального Института бактериофагов под руководством микробиолога Георгия Элиавы. Он являлся учеником и соратником Феликса Д'Эрреля, ставшего первооткрывателем бактериальных вирусов и автором самого термина «бактериофаг». Анализируя современные вызовы для военной медицины, нельзя не вспомнить выдающийся вклад советского микробиолога и эпидемиолога, академика



ка АМН СССР Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, благодаря которой были распахнуты двери сразу в обе эпохи: массового освоения как бактериофагов, так и антибиотиков. Именно З.В.Ермольева в 1942 г. получила первый советский пенициллин – «Крустозин ВИЭМ», который стали активно применять в военных госпиталях к концу Великой Отечественной войны. Советский препарат обладал большей эффективностью в сравнении с британским предшественником, по заверениям самих первооткрывателей и номинантов Нобелевской премии 1945 г. Говарда Флори и Александра Флеминга [12]. Благодаря налаживанию массового производства холерных бактериофагов в условиях осажденного Сталинграда удалось избежать вспышки холеры среди бойцов Красной армии летом 1942 г. [20]. Чуть позже в полевых госпиталях против раневых инфекций стали применять и бактериофаги, зарекомендовавшие себя во время Советско-финляндской войны (1939–1940 гг.). Применение этих препаратов позволяло существенно сокращать сроки пребывания раненых бойцов в госпиталях. Благодаря активной поддержке главного хирурга Красной армии Н.Н.Бурденко за годы войны предприятия, созданные на базе советских бактериологических институтов, изготовили для фронта более 200 тыс. л (!) «раневых» бактериофагов. Под его руководством в 1942 г. была разработана «Инструкция по применению бактериофагов в хирургии» [16], в которую вошли рекомендации по орошению ран, внутриполостному, подкожному, внутримышечному и внутривенному введению препарата. По данным Г.А.Кокина (1941), фаговая терапия спасла жизни 83% советских солдат с инфицированными ранами по сравнению с 58%, у которых использовали другие методы лечения [11].

Западные специалисты активно наращивают упущенное время по созданию, изучению и клиническим испытаниям препаратов на основе антибактериальных вирусов. Национальный институт аллергических и инфекционных заболеваний (NIAID), являющийся подразделением

Национального института здоровья США (NIH), реализует обширную программу поддержки исследований по применению бактериофагов в лечении и профилактике инфекций, устойчивых к антибиотикам, получая от государства внушительную финансовую поддержку на выделенные научные гранты [31]. Наиболее крупный научно-исследовательский проект по изучению бактериофагов в Европе был запущен в 2013 г. под названием «PhagoBurn», результаты которого были опубликованы в международном медицинском журнале «Lancet» в январе 2019 г. и дали толчок дальнейшему изучению бактериофагов в западных странах, столкнувшихся с масштабной угрозой распространения полирезистентных биопленочных инфекций [27, 34]. В том же 2019 г. в университете Лестера (Великобритания) был основан научный рецензируемый журнал «Бактериофаги: терапия, применение и исследования» («PHAGE: Therapy, Applications and Research»), в котором публикуются работы по фундаментальным вопросам устройства, молекулярного взаимодействия с бактериальной клеткой, генно-инженерным разработкам новых типов бактериофагов как для клинической медицины, так и для сельского хозяйства. Военные медики КНР тоже активно проводят исследования по изучению генома, терапевтической эффективности фагов, в т. ч. при лечении сепсиса, их стабильности в различных средах [22, 39].

В исследованиях принимают активное участие и военно-медицинские учреждения стран – участниц НАТО, напрямую столкнувшиеся с безуспешными попытками лечения раневой инфекции у военнослужащих препаратами резерва. Согласно опубликованным данным военных медиков США и Великобритании по анализу оказания медицинской помощи во время войны в Ираке, у трети военнослужащих, пострадавших в результате боевых действий, развиваются инфекционные осложнения, причем более половины составляют инфекции мягких тканей и костей [38]. Растет число ампутаций, связанных с невозможностью



остановить прогрессирование раневой инфекции и слабой эффективностью антибактериальной терапии. Так, антибиотикорезистентный штамм *Acinetobacter baumannii* получил название «Iraqibacter», став распространенной причиной таких ампутаций в армии США [29]. Газета «Financial Times», ссылаясь на публикации врачей из Германии, придала широкой огласке угрозу распространения панрезистентных супербактерий в больницах Европы в связи с лечением раненых украинских военнослужащих. Немецкие военные хирурги озвучили результаты микробиологического обследования тяжелораненого украинского военнослужащего, переведенного в госпиталь Бундесвера в Берлине с ожогами более 60% поверхности тела. По результатам посевов были выделены *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium* и три разновидности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, практически резистентные ко всем известным антибиотикам [26, 30]. По мнению авторов, военный конфликт на Украине способствует неконтролируемому росту антибиотикорезистентности в связи с плохим состоянием больничной инфраструктуры на театре военных действий и в прифронтовых областях, отсутствием возможностей для проведения гигиенических процедур, оказания медицинской помощи раненым в полном объеме, а также массовым само назначением антибиотиков среди населения. В более ранней публикации 2017 г. немецкие врачи на примере успешного клинического применения бактериофагов у подобных украинским раненых увидели их стратегическую перспективность [37].

Угроза распространения полирезистентных штаммов, появления панрезистентных «супербактерий» среди основных возбудителей раневой инфекции действительно спровоцировала большой интерес к фаготерапии со стороны военно-медицинских организаций стран коллективного Запада и КНР. Однако зарубежные публикации носят характер единичных клинических примеров. Нормативная правовая база США и стран

Евросоюза в настоящее время сильно ограничивает производство и применение фагов на их территории в связи с отсутствием серьезных клинических испытаний. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) допускает использование бактериофагов только в рамках программы «расширенного доступа», когда лечение по стандартам перестает быть эффективным и усугубляет состояние пациента [1]. Также применение бактериофагов в клинической практике в этих странах возможно на принципах Хельсинской декларации, когда с информированного согласия пациента или законного представителя врачу позволено бездоказательное вмешательство или назначение, если, по его мнению, оно дает надежду на спасение жизни, восстановление здоровья или облегчение страданий [19].

Накопленные за 90 лет достижения советской и российской медицины сегодня активно используются в лечении инфекционных раневых осложнений, и в этом ряду фаготерапия может вернуть утраченные исторические позиции в хирургии со времен Н.Н.Бурденко и выступать синергичным или даже альтернативным методом антимикробного воздействия на полирезистентные возбудители внутригоспитальной раневой инфекции в рамках комплексного лечения огнестрельных ран в военных госпиталях. Частота гнойных осложнений при боевой хирургической травме не снижается со времен Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. и составляет 6–8% [3, 4], несмотря на концепцию первостепенности хирургической обработки ран, сформированную на огромном опыте лечения раненых в этот период и в военных конфликтах середины и конца XX в.

Преобладающий вид боевой травмы (более 80%), по опыту проводимой Вооруженными Силами *специальной военной операции* (СВО), имеет характер множественных осколочных ранений. Изменение характера повреждений в современном боевом конфликте обусловлено применением кассетных и термобарических



боеприпасов, осколочных снарядов с высокой начальной скоростью [18]. Тактика лечения таких ран на этапах оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи отработана, но появляются предложения по ее совершенствованию.

Приобретенный нами ранее клинический опыт борьбы с хирургической инфекцией комбинированной терапией антибиотиков и бактериофагов был основан на изучении осложненного госпитальной микрофлорой раневого процесса, протекавшего на фоне послеоперационной травмы у больных с синдромом диабетической стопы [2], на кафедре хирургии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны в 2007–2011 гг. и переднего медиастинита после срединной стернотомии у пациентов [17] – на клинических базах этого учреждения – в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко и 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А.Вишневого с 2010 по 2020 г.

При исследовании раневой микрофлоры у больных с синдромом диабетической стопы уже в эксперименте *in vitro* взятый на исследование поливалентный пиобактериофаг «Секстафаг» оказался высокоактивным против возбудителей хирургической инфекции и подавлял рост 98% колоний *S. aureus* и 92,9% колоний *E. coli*. В отношении других возбудителей активность была сопоставима с эффективностью большинства современных антибиотиков: чувствительность «Секстафага» составила к *Proteus mirabilis* 69,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 66,7%, *Pseudomonas aeruginosa* – 83,3%, *Streptococcus pyogenes* – 76,5%. К рекомендованному в клинике для профилактики послеоперационной хирургической инфекции Цефазолину устойчивость сформировалась у 43% штаммов *S. aureus*, к *E. coli* – у 83%, к *Pr. mirabilis* – у 91%, а все штаммы *Ps. aeruginosa* оказались резистентными к данному антибиотику. В клинической части исследования комбинированное применение Цефазолина и по-

ливалентного пиобактериофага «Секстафаг» у пациентов после ампутации нижней конечности на уровне бедра по поводу ишемической гангрены привело к снижению частоты послеоперационного нагноения культи бедра в 4 раза. Причем такое осложнение возникло только в группе при однократном местном использовании фага, а при сочетанном введении препарата подкожно и местно осложнения не развивались. Интересно, что все возбудители инфекции, выделенные в контрольной группе, были чувствительны к бактериофагу. Каких-либо побочных эффектов от использования бактериофагов отмечено не было.

При обследовании пациентов с *послеоперационным стерномедиастинитом* (ПСМ) было выявлено, что штаммы возбудителей инфекции характеризовались полирезистентностью у 56,7% больных. В одной из групп наблюдения был использован комплексный метод лечения, в котором, помимо наложения на постстернотомную рану VAC-систем, через сутки после санации раны и далее при каждой смене вакуум-ассистированной повязки местно и перорально применяли пиогенный поливалентный бактериофаг «Секстафаг». Предварительно определяли фагочувствительность бактериального возбудителя ПСМ к данному препарату, которую выявили у 73,9% полученных штаммов. В случае отсутствия выделенного микробного агента в спектре действия «Секстафага» или резистентности микроорганизмов к входящим в состав препарата бактериофагам определяли их чувствительность к специфическим фагам.

Разработанная программа комплексного лечения ПСМ с использованием VAC-систем в сочетании с локальным и пероральным применением бактериофагов на этапе подготовки постстернотомной раны к закрытию позволила сократить микробную обсемененность ран уже на 6-е сутки. На фоне проводимого комплексного лечения частота отрицательных посевов на 10-е сутки составила 80%, что в 5 раз превышало показатели в группе традиционного лечения



мазевыми повязками и в 2 раза — у больных с использованием широко востребованного сегодня метода вакуум-терапии. Соответственно и клиническое течение болезни характеризовалось наименьшим показателем внутригоспитальной летальности, составившей 5%, и самым значительным снижением частоты рецидивов в отдаленный послеоперационный период.

Представленные модели гнойно-деструктивной патологии, на наш взгляд, имеют клиническое сходство с тяжелой боевой сочетанной травмой, осложненной развитием раневой инфекции. В обоих случаях происходят схожие патофизиологические процессы. Вторичная иммуносупрессия при ПСМ обусловлена послеоперационной травмой и полиморбидностью, а при ранении — массивной кровопотерей и травматическим шоком. Развитие сепсиса с нарастанием эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности при прогрессировании раневой инфекции закономерно для обеих патологических ситуаций. Если методики комплексного лечения диабетической стопы и гнойного стерномедиастинита улучшают клинические результаты у ослабленных полиморбидных больных с наличием полирезистентной микрофлоры, то, безусловно, можно использовать данный опыт и при оказании помощи раненым с тяжелыми травмами и ожогами. Сегодня уже идут дискуссии не о необходимости добавления бактериофагов в комплекс лечения и профилактики раневых инфекций, устойчивых к антибиотикам, а о путях введения фагов. И наиболее эффективным признается инъекционный путь введения препарата, обеспечивающий быстрое проникновение в ткани и органы пациента [13, 23].

Ключ к победе над полирезистентными биопленочными бактериальными инфекциями на текущем этапе заключается в синергизме комплексного применения антибиотиков с бактериофагами [13, 24, 32]. Во-первых, бактерии пока не в состоянии формировать резистентность одновременно к двум или нескольким противникам. Во-вторых,

микробиология ушла от фрагментарного восприятия бактериальных возбудителей, о чем свидетельствует достаточное количество отечественных и зарубежных научных публикаций по молекулярной биологии. Согласно современным представлениям, биопленка — это структурно организованное сообщество микроорганизмов, заключенное внутри полимерного матрикса, синтезированного членами сообщества, и прикрепленное к живым или инертным поверхностям (катетерам, металлоконструкциям, шовному материалу) [7, 9, 10]. Подавляющее большинство бактерий живет в межвидовых микробных ассоциациях, взаимодействуя между собой с помощью сигнальных молекул и синтезируя компоненты для формирования непроницаемого слоя биопленки [28, 32]. Согласно исследованиям последних лет, бактериофаги *in vitro* и *in vivo* способны разрушать биопленки, позволяя молекулам антибиотиков достичь эффективной подавляющей концентрации непосредственно в очаге контаминации возбудителей [6, 25, 36]. Развитие биотехнологических методов открыло возможности создания биоинженерных бактериофагов и использования очищенных литических белков-фагов [10].

Полагаем, что широкое изучение и применение современных бактериофагов в комплексном лечении тяжелой раневой инфекции у раненых вновь становится чрезвычайно востребованным, о чем нам напоминает опыт действий главного хирурга Красной армии в 1941–1942 гг. Последующее развитие концепции борьбы с раневой инфекцией будет заключаться в наложении «хорошо забытого старого» принципа лечения на современные достижения медицинского сектора: комплексное применение химической и биологической антимикробной терапии с хирургической обработкой и физическими методами воздействия на рану. Нарастающая активность зарубежных исследователей по данной теме лишь подтверждает существенное ослабление позиций антибактериальных препаратов.



Заключение

Сложившаяся ситуация активного увеличения доли полирезистентных микробных популяций во всем мире имеет важное социально-экономическое значение и рассматривается многими странами как угроза их национальной безопасности. Сокращение потребления антибиотиков за счет их строгого рационального применения, бесспорно, приведет к снижению остроты проблемы. Но подобного уменьшения в глобальном масштабе возможно добиться только интенсивным включением бактериофагов в лечение всех видов инфекций, созданием при каждом крупном лечебном центре специализированных лабораторий, которые будут решать следующие задачи:

- целевая селекция бактериофагов для каждого больного в рутинном порядке;
- непрерывный мониторинг и анализ штаммов внешней и внутригоспитальной микрофлоры;
- регулярная биологическая дезинфекция палатных и реанимационных от-

делений с применением бактериофагов на основе получаемых смывов и посевов.

Их распространению в клинической практике может способствовать проведение отечественных рандомизированных мультицентровых исследований, которые, в свою очередь, позволят переосмыслить большой исторический опыт применения бактериофагов в советский и постсоветский периоды. Наличие современных производственных мощностей, научно-исследовательских центров и готовой правовой базы по-прежнему способствует сохранению лидирующих позиций России в данной области и реализации поставленных целей в ближайшем будущем.

Применение в повседневной практике военного хирурга разработанных алгоритмов комплексного лечения патологии с полирезистентными возбудителями гнойных осложнений позволит успешно решать задачи по скорейшему возвращению в строй как можно большего числа раненых, снижению инвалидизации от ампутаций и радикальных вмешательств.

Литература

1. *Бесчастнов В.В.* Фаготерапия при лечении боевой травмы. Раны и раневые инфекции // Журн. им. проф. Б.М.Костюченка. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 6–11.
2. *Брюсов П.Г., Зубрицкий В.Ф., Исламов Р.Н.* и др. Фагопрофилактика и фаготерапия хирургических инфекций // Мед. вестн. МВД. – 2017. – № 2 (87). – С. 9–13.
3. Военно-полевая хирургия: Учебник / Под ред. *И.М.Самохвалова*. – СПб: ВМедА им. С.М.Кирова, 2021. – 496 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48318175>
4. *Денисов А.В., Бадалов В.И., Крайнюков П.Е., Гончаров А.В., Маркевич В.Ю.* и др. Структура и характер современной боевой хирургической травмы // Воен.-мед. журн. – 2021. – Т. 342, № 9. – С. 12–20.
5. *Есипов А.В., Алехнович А.В.* Военная безопасность государства в условиях эпидемий: история и современность // Воен. мысль. – 2022. – № 1. – С. 65–77.
6. *Есипов А.В., Алехнович А.В., Кисленко А.М.* и др. Бактериофаги в условиях поглощающей антибиотикорезистентности // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 39–42.
7. *Есипов А.В., Алехнович А.В., Маркевич П.С.* и др. Роль биофлексов в патогенезе катетер-

ассоциированных инфекций мочевыводящих путей // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 26–30.

8. *Есипов А.В., Костин А.А., Кочетов А.Г., Есипов А.С.* Комбинированная терапия как профилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в урологии // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 9. – С. 76–78.

9. *Есипов А.В., Маркевич П.С., Алехнович А.В., Кисленко А.М., Мусайлов В.А.* Современные представления о роли биофлексов в патогенезе хронических инфекционных заболеваний (Обзор литературы) // Воен.-мед. журн. – 2021. – Т. 342, № 5. – С. 63–68.

10. *Ильина Т.С., Романова Ю.М.* Бактериальные биофлексы: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // Молекул. генет., микробиол. и вирусол. – 2021. – Т. 39, № 2. – С. 14–24. <https://doi.org/10.17116/molgen20213902114>

11. *Коккин Г.А.* Применение бактериофагов в хирургии // Сов. медиц. – 1941. – № 9. – С. 15–18.

12. *Кошелев В.П., Корнюшко И.Г., Шпанка А.В.* и др. Некоторые медико-санитарные аспекты Сталинградской битвы с элементами философского осмысления // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2018. – № 3 (63). – С. 243–253.



13. Крайнюков П.Е., Травин Н.О., Сафонов О.В., Погосов Н.В., Ким Д.Ю. и др. Эмпирический выбор антимикробной терапии при гнойных заболеваниях кисти // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 3. – С. 29–36.

14. Майстренко М.А., Якушева Е.Н., Титов Д.С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 5–6. – С. 39–48. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48

15. Маккарти М. Наперегонки с эпидемией. Антибиотики против супербактерий. – СПб: Питер, 2020. – 320 с.

16. Покровская М.П., Каганова Л.С., Морозенко М.А. и др. Лечение ран бактериофагом / Наркомздрав СССР. – М.: Медгиз, 1942. – 60 с.

17. Потапов В.А. Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении глубокой стерильной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2022. – 24 с.

18. Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., Бадалов В.И., Чуприна А.П. и др. Десять хирургических уроков начального этапа военной операции // Воен.-мед. журн. – 2023. – Т. 344, № 4. – С. 4–10.

19. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека. <https://european-court-help.ru/wp-content/uploads/2021/07/helsinki-deklaracii-vsemirnoj-meditsinskoj-associacii.pdf>. (дата обращения: 11.10.2023).

20. Чаурина Р. Зинаида Виссарионовна Ермольева // Биология. – 2000. – № 19. – URL: <https://bio.1sept.ru/article.php?ID=200001909> (дата обращения: 20.09.2023).

21. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. – Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532> (дата обращения: 07.09.2023).

22. Deng L.Y., Yang Z.C., Gong Y.L. et al. Therapeutic effect of phages on extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced sepsis in mice // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2016. – Vol. 32, N 9. – P. 523–528.

23. Dobrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review // Med. Res. Rev. First published: 19 March 2019. <https://doi.org/10.1002/med.21572> (дата обращения: 20.10.2023).

24. Domingo-Calap P., Delgado-Martinez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era // Antibiotics. – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. 66–82.

25. Gordello Altomirano F.L., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era // Clin. Microbiol. Rev. – 2019. – Vol. 32, N 2. – P. e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>

26. Jack A. Ukraine infections show rising threat from antibiotic resistance // Financial Times. – 2023, Oct 02. <https://www.ft.com/content/40e2ee1d-e227-4ab3-936f-ce8b6ab55ac7> (дата обращения: 26.10.2023).

27. Jault P., Leclerc T., Jennes S. et al. 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. – Vol. 19, N 1. – P. 35–45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1

28. Kumar A., Alam A., Rany M. et al. Biofilms: survival and defense strategy for pathogens // Int. J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 307, Iss. 8. – P. 481–489.

29. McDonald J.R., Liang S.Y., Li P. et al. Infectious Complications after Deployment Trauma: Following Wounded US Military Personnel Into Veterans Affairs Care // Clin. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 67, N 8. – P. 1205–1212.

30. McGann P.T., Lebreton F., Jones B.T. et al. Six Extensively Drug-Resistant Bacteria in an Injured Soldier, Ukraine // Emerg. Infect. Dis. – 2023. – Vol. 29, N 8. – P. 1692–1695. DOI: 10.3201/eid2908.230567

31. NIH awards grants to support bacteriophage therapy research, 2021, <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-grants-support-bacteriophage-therapy-research> (дата обращения: 20.10.2023).

32. Pinto A.M., Cerqueira M.A., M. Bacobre-Lypes M. et al. Bacteriophages for Chronic Wound Treatment: from Traditional to Novel Delivery Systems // Viruses. – 2020. – Vol. 12, N 2. – P. 235. DOI: 10.3390/v12020235

33. Pires D.P., Melo L., Vilas Boas D. et al. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections // Curr. Opin. Microbiol. – 2017. – Vol. 39. – P. 48–56.

34. Pirnay J.P., Verbeken G., Ceyssens P.J. et al. The Magistral Phage // Viruses. – 2018. – N 10. – P. 64.

35. Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance // World Health Organization [Internet]. – Geneva, 2020, June 01. <https://www.who.int/ru/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance> (дата обращения: 26.10.2023).

36. Singh A., Padmesh S., Dwivedi M. et al. How Good are Bacteriophages as an Alternative Therapy to Mitigate Biofilms of Nosocomial Infections // Infect. Drug. Resist. – 2022. – N 15. – P. 503–532.

37. Vogt D., Sperling S., Tkhilaishvili T. et al. Beyond antibiotic therapy – Future antiinfective strategies // Unfallchirurg. – 2017. – Vol. 120, N 7. – P. 573–584. German. DOI: 10.1007/s00113-017-0374-6

38. Weintrob A.C., Murray C.K., Xu J. et al. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan // Surg. Infect. (Larchmt). – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 286–297.

39. Yang Z.C., Deng L.Y., Gong Y.L. et al. Inventory building of phages against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from wounds of patients with severe burn and related characteristic analysis // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2016. – Vol. 32, N 9. – P. 517–522.