

Возможности и перспективы использования бактериофагов в лечении хронических ран мягких тканей

© И.Е. ПОГОДИН, В.М. САМОЙЛЕНКО, А.Г. КИРГИНЦЕВ, А.С. ЛУЗАН

Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

В настоящее время весьма актуальна проблема антибиотикорезистентности наиболее патогенных микроорганизмов, в связи с чем необходимы поиски новых возможностей ликвидации возбудителей инфекционного процесса в хронических ранах мягких тканей. В статье представлены обобщенные данные опубликованных научных исследований, аргументирующие клинический потенциал использования бактериофагов для санации хронических ран мягких тканей. Результаты отечественных и зарубежных исследований подтверждают безопасность и эффективность применения бактериофагов при лечении хронических ран мягких тканей. Основными проблемами, ограничивающими распространение фаготерапии, являются высокая специфичность фагов и техническая сложность их иммобилизации в зоне клинического интереса. Необходимы и перспективны дальнейшие исследования в области применения фаготерапии с целью улучшения результатов лечения хронических ран мягких тканей.

Ключевые слова: бактериофаги; фаготерапия; хронические раны

Possibilities and Prospects of Application of Bacteriophages in the Treatment of Chronic Soft Tissue Wounds

© I.E. POGODIN, V.M. SAMOJLENKO, A.G. KIRGINCEV, A.S. LUZAN

¹University clinic Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnij Novgorod, Russian Federation

Currently, the problem of antibiotic resistance of the most pathogenic microorganisms is very relevant, and therefore it is necessary to search for new ways to eliminate pathogens of the infectious process in chronic soft tissue wounds. The article presents generalized data from published scientific studies that substantiate the clinical potential of using bacteriophages for the rehabilitation of chronic soft tissue wounds. The results of domestic and foreign studies confirm the safety and effectiveness of the use of bacteriophages in the treatment of chronic soft tissue wounds. The main problems limiting the spread of phage therapy are the high specificity of phages and the technical complexity of their immobilization in the area of clinical interest. Further research is needed and promising in the field of phage therapy in order to improve the results of treatment of chronic soft tissue wounds.

Keywords: bacteriophages; phage therapy; chronic wounds

Серьёзной проблемой, в том числе экономической, стоящей перед системами здравоохранения всего мира, являются хронические раны мягких тканей [1]. Хронической считают рану, существующую более 4 недель без признаков активного заживления, исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации [2, 3]. На практике — это раны, не достигающие показателя уменьшения площади на 50 % к исходу 4-й недели лечения [4]. В России наличие хронических ран мягких тканей зарегистрировано более чем у 2,5 млн. человек, у 70 % пациентов такие раны многократно рецидивируют и значительно снижают качество жизни, являясь причиной продолжительных госпитализаций и периодов нетрудоспособности, что наносит весомый ущерб психоэмоциональному фону пациента и его ближайшего окружения [5]. Одной из причин длительного существования раневого дефекта является хирургическая инфекция, вызванная антибиотикорезистентными возбудителями, часто в виде биопленки [6, 7]. Так, по данным J.F. Guest

et al. (2018), до 68% всех хронических ран у пациентов с сахарным диабетом клинически инфицированы на момент первичного осмотра и еще у 23% пациентов в среднем через 4 месяца после появления дефекта кожи развивается раневая инфекция. В дальнейшем, несмотря на применение повязок с антисептиками, у 14% пациентов в процессе лечения сохраняются клинические признаки инфекции [8]. Во многих работах была продемонстрирована прямая связь между бактериальной нагрузкой и активностью репаративных процессов в ране [9-11]. Сокращение бактериальной нагрузки до уровня, приемлемого для макроорганизма, а также устранение из раневого дефекта наиболее вирулентных форм патогенных микроорганизмов является одним из общепризнанных принципов лечения ран. Перспективным направлением развития терапии, направленной на борьбу с антибиотикорезистентными микроорганизмами, в том числе в хронических ранах, является фаготерапия. Бактериофаги нетоксичны, высокоспецифичны и оставляют нормальную микробио-

ту нетронутой, что, несомненно, делает их хорошим выбором для применения у пациентов с хроническими заболеваниями и длительно незаживающими ранами [12].

Цель

Систематизация представленной в современной научной литературе информации о проблеме использования фаготерапии для лечения хронических ран мягких тканей. В результате из электронных баз данных научных библиотек, (NCBI, elibrary) по ключевым словам «бактериофаги», «фаготерапия», «хронические раны» было выбрано 58 источников научной литературы (оригинальные научные исследования и обзорные статьи), из которых мы выделили 46 публикаций, подходящих по тематике исследования (исключено 12 статей). Большинство источников, исключенных из результата поиска, были связаны с сообщениями о фагах, используемых с диагностической целью для индикации видового и внутривидового дифференцирования бактерий; либо рассматривающие аспекты молекулярной биологии и геной инженерии, затрагивающие изучение генома ДНК фага; или исследования, не рассматривающие фаги в качестве возможности их практического клинического применения.

Особенностью фаготерапии является высокая специфичность бактериофагов по отношению к бактериям-мишеням [13]. Это означает, что для получения активности широкого спектра действия более целесообразно использовать смесь фагов [14]. В исследовании [15] фаговый коктейль использовался против вызванной *K. pneumoniae* инфекции ожоговой раны. Была доказана его эффективность для купирования инфекционного процесса без какой-либо вероятности образования устойчивых мутантов штамма. При этом, хотя результаты монофаговой терапии были также положительными, фаговый коктейль был более эффективен по следующим критериям: бактериальная нагрузка, сокращение раны, активность миелопероксидазы кожи, образование коллагена. Авторы считают, что по сравнению с любым отдельным фагом, коктейль фагов значительно более эффективен в отношении появления устойчивых мутантов, следовательно, этот подход может служить эффективной стратегией лечения раневой инфекции у пациентов, которые не отвечают на традиционную терапию антибиотиками. Результаты других экспериментальных исследований на животных подтверждают безопасность и эффективность фагов при лечении хронических ран, инфицированных *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [16, 17]. В ряде экспериментальных исследований показано, что литические фаги способствуют снижению плотности бактерий при местном инфекционном процессе [18], а в некоторых случаях даже более эффективны, чем антибиотики в предотвращении смертности от этих инфекций [19].

Поскольку хронизация раневого процесса ассоциирована с наличием в ране биопленки, в частности известно, что образцы отделяемого, полученного с поверхности хронических ран мягких тканей и исследованного при помощи электронной микроскопии, в 60% случаев содержали бактериальные биопленки, в то время как в образцах, полученных из свежих ран, процент выявления биопленок составил лишь 6% [20], активно исследуется вопрос о возможности использования бактериофагов для борьбы с биопленками. С этой целью исследователи центра биоинженерии Португалии [21] использовали модель *ex vivo* – кожный эксплант свиньи, на котором была смоделирована рана, инфицированная микроорганизмами, способными образовывать биопленки. В эксперименте использовали биопленки, сформированные монокультурами мультирезистентных штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* и *E. coli*. Спустя сутки биопленки подвергались обработке бактериофагами: в качестве монопрепарата и фаговым коктейлем, содержащими фаги, видоспецифичными по отношению к исследуемым патогенам. Использование бактериофагов привело к значительному снижению бактериальной обсемененности, что доказало эффективность применения фагов в отношении бактериальных агентов, расположенных в биопленках. По мнению авторов, эффективность фаготерапии в клинической практике будет усиливаться за счет иммунных реакций организма.

Еще в одной работе [22] доказано, что фаготерапия эффективна против раневых инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Критериями эффективности в этой работе, кроме количественного бактериологического анализа и исследования биопленки, послужили просвечивающая электронная микроскопия и гель-электрофорез в импульсном поле. Авторы констатировали, что фаг явился причиной значительного сокращения популяции бактерий как в планктонных клетках, так и в биопленках.

Коллективом исследователей из США, Швеции и Великобритании доказана гипотеза, заключающаяся в том, что, учитывая биохимические и экологические характеристики бактериофагов, они могут уничтожать бактерии в биопленках, поскольку оказывают более эффективное бактерицидное воздействие, чем антибиотики, в частности, ферменты полисахарид-деполимеразы, продуцируемые фагами, способны разрушать внеклеточный матрикс биопленки [23]. Лизируя бактерии вне биопленок, литические фаги стимулируют размножение клеток внутри этой структуры, тем самым делают бактерии внутри биопленки более метаболически активными и, таким образом, более восприимчивыми к уничтожению антибиотиками [24].

В экспериментальном исследовании на модели раны мыши [25] была выполнена оценка влияния бактериофагов на биопленку антибиотикорезистентной *P. aeruginosa*. Результаты показали, что коктейль фагов оказывает на биопленку ингибирующее действие и

количество бактерий в ране после обработки бактериофагами значительно уменьшается. Этот эффект был подтвержден в экспериментальном исследовании ученых из США, выполненном на модели ожоговой раны на мышцах [22].

Механизм действия бактериофагов на биопленку сводится к следующим положениям [26]:

Бактериофаги реплицируются в своих клетках-хозяевах, что приводит к локализованному увеличению количества фагов (амплификация). Это увеличивает их концентрацию в биопленке. Распространяясь и уничтожая бактерии, продуцирующие материал для восстановления биопленки, бактериофаги снижают потенциал ее регенерации.

Бактериофаги могут нести или экспрессировать деполимеризующие ферменты, которые разрушают внеклеточное полимерное вещество биопленки.

Бактериальные клетки-персистеры могут быть инфицированы бактериофагами, при этом, хотя бактериофаги не могут реплицироваться и уничтожать неактивные клетки, они могут оставаться внутри этих бактерий до тех пор, пока они не активируются, а затем не начнут продуктивную инфекцию, которая затем разрушает клетки.

Еще одной приоритетной проблемой, которую решают несколько исследовательских групп в странах Европы, Азии и США является создание и поддержание достаточной концентрации бактериофагов в зоне клинического интереса при лечении раневой инфекции. В совместном исследовании французских, бельгийских и швейцарских ученых [27], выполненном в рамках европейского проекта "PhagoBurn", сделан вывод, что низкие концентрации фагов в области раневого дефекта приводят к неудачным исходам лечения. В основе решения этой проблемы лежит идея создания «депо бактериофагов» но, как оказалось, это является сложной технической задачей ввиду крайне малых (до 100 нм) размеров бактериофагов и для решения этой проблемы предлагается осуществлять иммобилизацию фагов в структуре полимерных носителей, что позволяет увеличить период их активности на раневой поверхности [28]. Для изучения возможности иммобилизации бактериофагов в различных материалах, служащих основой для раневых покрытий, было выполнено исследование учеными из Египта [29]. Авторы сравнивали материалы на основе биосовместимых нановолокон в комплексе с медом, поливинилового спиртом, хитозаном и бактериофагом. Зафиксировано, что бактериофаг проявлял сильную антибактериальную активность по отношению ко всем испытуемым бактериальным штаммам и вызывал почти полное уничтожение множественной лекарственной устойчивости *P. aeruginosa*. Испытание *in vivo* показало улучшение результатов заживления ран, а тестирование цитотоксичности доказало хорошую биосовместимость. Авторы делают вывод о перспективности разработки раневых покрытий, включающих в себя бактериофаги.

Для иммобилизации бактериофагов предлагается использовать «подручные» средства. В частности, А.Г. Орлов и А.Н. Липин [30] предлагают наносить раствор, содержащий бактериофаги на коллагеновую гемостатическую губку и в дальнейшем укрывать ею трансплантат. Ученые из Португалии [31] изучали возможность применения фагов в комбинации с каштановым медом для уничтожения биопленок бактерий *P. aeruginosa* и *E. coli*. По мнению авторов, комбинирование бактериофагов и меда приводит к более эффективному уничтожению биопленки из-за способности меда повреждать мембрану бактериальной клетки и проникать в матрицу биопленки, способствуя и усиливая последующую фаговую инвазию. В результате доказано сохранение жизнеспособности фагов в меде в течение 24 часов, при этом отмечено, что основными свойствами меда, которые вызывают потерю жизнеспособности фага, являются его низкий pH (от 3,2 до 4,5) и осмотическая активность за счет высокого содержания сахара (около 80%). В этой работе авторы стремились определить, оказывали ли комбинированные препараты с фагом и медом антибактериальный результат. Тестирование синергизма не являлось основной целью этого исследования.

Перспективным представляется способ, предложенный отечественными исследователями [32], обеспечивающий иммобилизацию бактериофагов в гидрогелевой повязке, создаваемой *ex tempore*, что позволяет оперативно выполнять подбор бактериофагов, специфичных для возбудителей раневой инфекции у каждого конкретного пациента. По этому же пути пошли индийские врачи [33], разработавшие повязку для лечения ожоговых ран, где в качестве носителя комбинации бактериофагов и антибиотиков использовали гидрогель на основе поливинилового спирта.

Сочетание бактериофагов и антибиотиков является одним из возможных и весьма привлекательных вариантов антибактериальной терапии. В литературе представлены исследования, обосновывающие ограничения на использование фага в качестве единственного агента для лечения бактериальных инфекций [34, 35], с другой стороны, имеются обоснованные предположения, что бактериофаги могут быть эффективным дополнением к лечению антибиотиками [36-38]. Комбинированное использование фага и антибиотиков может привести к ряду результатов. Два агента могут действовать аддитивно, то есть сумма их индивидуальных эффектов равна их комбинаторной эффективности. Они также могут действовать синергетически: их общая эффективность больше, чем по отдельности. Третий результат - отсутствие эффекта из-за отсутствия действия каждого из агентов. Наконец, может возникнуть антагонизм, при котором действие одного из агентов каким-то образом мешает действию другого. Исследованию этого взаимодействия посвящены работы нескольких авторских коллективов в разных странах. *P. aeruginosa* часто служит непосредственной

причиной летальности пациентов с ожогами и, поэтому, является особенно привлекательным кандидатом для комбинированной терапии фагом и антибиотиками [39]. Как известно, *P. aeruginosa* обладает природной устойчивостью ко многим антибиотикам, однако в природе существует множество фагов *P. aeruginosa*, которые могут уничтожать эти бактерии и которые могут быть выделены из различных источников, включая сточные воды [40, 41].

В работе Schooley R.T. et al. была продемонстрирована аддитивная активность *in vitro* между бактериофагами и субингибирующими концентрациями миноциклина при использовании в комбинации против устойчивого к бактериофагу изолята *A. baumannii* при лечении свищевой формы инфицированной постнекротической псевдокисты поджелудочной железы [42]. Аддитивная или синергетическая активность бактериофагов и традиционных антибиотиков при лечении местной раневой инфекции была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на животных [43].

Chan В.К. et al. наблюдали то, что можно было бы назвать «эволюционной» синергией между антибиотиками и фагом [44]: устойчивость к фагу, который использует порин наружной мембраны в качестве рецепторного участка, привела к увеличению восприимчивости к антибиотикам различных классов, так как устойчивость к фагу порождала модификацию белка, ответственного за резистентность к антибиотику. Результаты исследований показывают, что отбор фагов приводит к эволюционному компромиссу: выработка устойчивости бактерий к атаке фагов способствует повышению чувствительности к лекарственным средствам из нескольких классов антибиотиков. Отдельные исследования продемонстрировали эффективность

комбинаций фагов и антибиотиков на планктонных культурах *P. aeruginosa* [36-38] и биопленках [45].

В совместном исследовании специалистов из США и Пакистана, [46] представлены данные, аргументирующие клинический потенциал использования комбинаций антибиотиков и фагов для лечения раневых инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. В то же время, по результатам исследования, отмечено, что некоторые антибиотики, в частности, ципрофлоксацин, гентамицин и тобрамицин подавляли репликацию фага. Из анализа представленных данных очевидно, что лечебная стратегия с использованием фагов в качестве антибактериальных средств может продлить срок службы используемых в настоящее время антибиотиков и потенциально снизить частоту инфекций, устойчивых к лечению антибиотиками.

Вывод

Данные литературы свидетельствуют о том, что в мире активно ведутся исследования бактериофагов как *in vitro*, так и *in vivo* - в эксперименте и клинике аргументирующие высокий потенциал клинического применения бактериофагов в комплексном лечении хронических ран мягких тканей. Перспективными направлениями являются исследования комбинированного взаимодействия бактериофагов и антибиотиков; бактериофагов и других биологически активных веществ; более детальное изучение воздействия бактериофагов на бактериальные биопленки; разработка новых способов доставки бактериофагов в область клинического интереса.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References

Список литературы

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, Car J, Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Epidemiol.* 2018;29:8–15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
2. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский совет.* 2016;10:148-154. doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-148-154.
3. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 2002;137:822–827. doi: 10.1001/archsurg.137.7.882.
4. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(9):560-582. doi:10.1089/wound.2015.0635.
5. Толстых П, Тамразова О, Павленко В. Длительно не заживающие раны и язвы. Патогенез, клиника, лечение. М.: Издательство «Дипак»; 2009. 168с.
6. Галимзянов ХМ, Башкина ОА, Досмуханова ЭГ, Абдрахманова РО, Демина ЮЗ, Даудова АД, Алешкин АВ, Несвижский ЮВ, Рыбкин ВС, Афанасьев СС, Чикобава МГ, Аршба ИМ, Ребальский МО, Рубальский ЕО. Клиническое значение биопленкообразования у бактерий. *Астраханский медицинский журнал.* 2018;4:32-42. doi: 10.17021/2018.13.4.32.42.
7. Бесчастнов ВВ, Рябков МГ, Малахова НИ, Московская АЕ, Клейментьев ЕВ. Результаты микробиологического мониторинга возбудителей инфекции области хирургического вмешательства у больных с толстокишечной непроходимостью опухолевого ге-

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, Car J, Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Epidemiol.* 2018;29:8–15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
2. Obolenskiy V.N. Sovremennyye metody lecheniya khronicheskikh ran. *Meditinskiy sovet.* 2016;10:148-154. doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-148-154.
3. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 2002;137:822–827. doi: 10.1001/archsurg.137.7.882.
4. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(9):560-582. doi:10.1089/wound.2015.0635.
5. Tolstykh P, Tamrazova O, Pavlenko V. Dlitel'no ne zzhivayushchie rany i yazyv. Patogenez, klinika, lechenie. M.: Izdatel'stvo «Dipak»; 2009. 168s.
6. Galimzyanov KhM, Bashkina OA, Dosmukhanova EG, Abdrakhmanova RO, Demina YuZ, Daudova AD, Aleshkin AV, Nesvizhskiy YuV, Rybkin VS, Afanas'yev SS, Chikobava MG, Arshba IM, Rebal'skiy MO, Rubal'skiy EO. Klinicheskoe znachenie bioplenkoobrazovaniya u bakteriy. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2018;4:32-42. doi: 10.17021/2018.13.4.32.42.
7. Beschastnov VV, Ryabkov MG, Malakhova NI, Moskovskaya AE, Kleyment'yev EV. Rezul'taty mikrobiologicheskogo monitoringa vobuditeley infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva u bol'nykh s tolstokishechnoy neprokhodimost'yu opukholevogo

- неза. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013;4(28):61-69.
8. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. *Int Wound J*. 2018;15(1):43-52. doi: 10.1111/iwj.12816.
 9. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, Tomić-Cani M, Pastar I. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen*. 2017;25(6):912-922. doi: 10.1111/wrr.12607.
 10. Bendy RH, Nuccio PA, Wolfe E, Collins B, Tamburro C, Glass W. Counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin relationship of quantitative wound bacterial. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1964;10:147-155.
 11. Alverdy JC. The wound environment, microbial virulence and postoperative infection: Practical lessons for the surgeon. *Cir Esp*. 2018;96(10):612-619 doi: 10.1016/j.ciresp.2018.09.016.
 12. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Aleshkin A, Bochkareva S, Modin E, Mashaqi B, Boyle EC, Boethig D, Rubalsky M, Zulkarneev E, Kuehn C, Haverich A. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep* 2019;9(1):2091.. doi:10.1038/s41598-018-38318-4.
 13. Леонтьев АЕ, Павленко ИВ, Ковалишена ОВ, Саперкин НВ, Тулулов АА, Бесчастнов ВВ. Применение фаготерапии в лечении ожоговых больных (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2020;12(3):95-104. doi: 10.17691/stm2020.12.3.12.
 14. Kitala D, Kawecki M, Glik J, Klama-Baryla A, Nowak M. The potential of bacteriophages in the treatment of burn wounds *Pol J Surg*. 2013;85:615-618. doi: 10.2478/pjs-2013-0092.
 15. Chadha P, Katara OP, Chhiber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. *Microbial Pathogenesis*. 2016;99:68-77. doi: 10.1016/j.micpath.2016.08.001.
 16. Mendes JJ, Leandro C, Corte-Real S, Barbosa R, Cavaco-Silva P, Melo-Cristino J, Gorski A, Garcia M. Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2013; 21:595-603. doi: 10.1111/wrr.12056.
 17. Seth AK, Geringer MR, Nguyen KT, Agnew S, Dumanian Z, Galiano RD. Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(2):225-234. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
 18. Alemayehu D, Casey PG, Mc.Auliffe O, Guinane CM, Martin JG, Shanahan F, Coffey A, Ross P, Hill C. Bacteriophages ϕ MR299-2 and ϕ NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. *MBio*. 2012;3(2):pii: e00029-12. doi: 10.1128/mBio.00029-12.
 19. Bull J, Levin BR, DeRouin T, Walker N, Bloch CA. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC microbiology*. 2002; 2(1):1. doi: 10.1186/1471-2180-2-35.
 20. James G, Swogger E, Wolcott R, Pulcin E, Secor P, Sestrich J, Costerton J, Stewart P. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37-44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
 21. Milho C, Andrade M, Vilas Boas D, Alves D, Sillankorva S. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection. *Int J Pharm*. 2019;25(557):112-123. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.004.
 22. Holguín AV, Rangel G, Clavijo V, Prada C, Mantilla M, Gomez MC, Kutter E, Taylor C, Fineran PC, Barrios AF, Vives MJ. Phage Φ Pan70, a Putative Temperate Phage, Controls *Pseudomonas aeruginosa* in Planktonic, Biofilm and Burn Mouse Model Assays. *Viruses*. 2015;7(8):4602-4623. doi: 10.3390/v7082835.
 23. Harper DR, Parracho HM, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M. Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*. 2014;3(3):270-284. doi: 10.3390/antibiotics3030270.
 24. Abedon ST, Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. *Pharmaceuticals*. 2015;8(3):P. 525-558. doi: 10.3390/ph8030525.
 25. Basu S, Agarwal M, Kumar Bhartiya S, Nath G, Kumar Shukla V. An In vivo Wound Model Utilizing Bacteriophage Therapy of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61(8):16-23.
 26. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthen M, Lehman S, Morales S. Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics* 2014;3(3):270-284. doi:10.3390/antibiotics3030270
 27. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, Ravat F, Carsin H, Le Floch R, Schaal JV, Soler C, Fevre C, Arnaud I, Bretaudeau L, Gabard J. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):35-45. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1.
 28. Nogueira F, Karumidze N, Kusradze I, Goderdzishvili M, Teixeira P, Gouveia IC. Immobilization of bacteriophage in wound-dressing nanostructure. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13(8):2475-2484. doi.org/10.1016/j.nano.2017.08.008
 29. Sarhan WA, Azzazy HM. Apitherapeutics and phage-loaded nanofibers as wound dressings with enhanced wound healing and antibacterial geneza. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskii nauki*. 2013;4(28):61-69.
 8. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. *Int Wound J*. 2018;15(1):43-52. doi: 10.1111/iwj.12816.
 9. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, Tomić-Cani M, Pastar I. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen*. 2017;25(6):912-922. doi: 10.1111/wrr.12607.
 10. Bendy RH, Nuccio PA, Wolfe E, Collins B, Tamburro C, Glass W. Counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin relationship of quantitative wound bacterial. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1964;10:147-155.
 11. Alverdy JC. The wound environment, microbial virulence and postoperative infection: Practical lessons for the surgeon. *Cir Esp*. 2018;96(10):612-619 doi: 10.1016/j.ciresp.2018.09.016.
 12. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Aleshkin A, Bochkareva S, Modin E, Mashaqi B, Boyle EC, Boethig D, Rubalsky M, Zulkarneev E, Kuehn C, Haverich A. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep* 2019;9(1):2091.. doi:10.1038/s41598-018-38318-4.
 13. Леонтьев АЕ, Павленко ИВ, Ковалишена ОВ, Саперкин НВ, Тулулов АА, Бесчастнов ВВ. Применение фаготерапии в лечении ожоговых больных (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2020;12(3):95-104. doi: 10.17691/stm2020.12.3.12.
 14. Kitala D, Kawecki M, Glik J, Klama-Baryla A, Nowak M. The potential of bacteriophages in the treatment of burn wounds *Pol J Surg*. 2013;85:615-618. doi: 10.2478/pjs-2013-0092.
 15. Chadha P, Katara OP, Chhiber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. *Microbial Pathogenesis*. 2016;99:68-77. doi: 10.1016/j.micpath.2016.08.001.
 16. Mendes JJ, Leandro C, Corte-Real S, Barbosa R, Cavaco-Silva P, Melo-Cristino J, Gorski A, Garcia M. Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2013; 21:595-603. doi: 10.1111/wrr.12056.
 17. Seth AK, Geringer MR, Nguyen KT, Agnew S, Dumanian Z, Galiano RD. Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(2):225-234. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
 18. Alemayehu D, Casey PG, Mc.Auliffe O, Guinane CM, Martin JG, Shanahan F, Coffey A, Ross P, Hill C. Bacteriophages ϕ MR299-2 and ϕ NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. *MBio*. 2012;3(2):pii: e00029-12. doi: 10.1128/mBio.00029-12.
 19. Bull J, Levin BR, DeRouin T, Walker N, Bloch CA. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC microbiology*. 2002; 2(1):1. doi: 10.1186/1471-2180-2-35.
 20. James G, Swogger E, Wolcott R, Pulcin E, Secor P, Sestrich J, Costerton J, Stewart P. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37-44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
 21. Milho C, Andrade M, Vilas Boas D, Alves D, Sillankorva S. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection. *Int J Pharm*. 2019;25(557):112-123. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.004.
 22. Holguín AV, Rangel G, Clavijo V, Prada C, Mantilla M, Gomez MC, Kutter E, Taylor C, Fineran PC, Barrios AF, Vives MJ. Phage Φ Pan70, a Putative Temperate Phage, Controls *Pseudomonas aeruginosa* in Planktonic, Biofilm and Burn Mouse Model Assays. *Viruses*. 2015;7(8):4602-4623. doi: 10.3390/v7082835.
 23. Harper DR, Parracho HM, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M. Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*. 2014;3(3):270-284. doi: 10.3390/antibiotics3030270.
 24. Abedon ST, Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. *Pharmaceuticals*. 2015;8(3):P. 525-558. doi: 10.3390/ph8030525.
 25. Basu S, Agarwal M, Kumar Bhartiya S, Nath G, Kumar Shukla V. An In vivo Wound Model Utilizing Bacteriophage Therapy of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61(8):16-23.
 26. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthen M, Lehman S, Morales S. Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics* 2014;3(3):270-284. doi:10.3390/antibiotics3030270
 27. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, Ravat F, Carsin H, Le Floch R, Schaal JV, Soler C, Fevre C, Arnaud I, Bretaudeau L, Gabard J. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):35-45. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1.
 28. Nogueira F, Karumidze N, Kusradze I, Goderdzishvili M, Teixeira P, Gouveia IC. Immobilization of bacteriophage in wound-dressing nanostructure. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13(8):2475-2484. doi.org/10.1016/j.nano.2017.08.008
 29. Sarhan WA, Azzazy HM. Apitherapeutics and phage-loaded nanofibers as wound dressings with enhanced wound healing and antibacterial

- activity. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(17):2055-2067. doi: 10.2217/nmm-2017-0151.
30. Орлов АГ, Липин АН. Коллагеновые губчатые повязки в сочетании с бактериофагами в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Пилотное наблюдение. *Материалы Международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых»*. Симферополь, 2017. С.; 2017. с. 184-187.
 31. Olivera A, Sousa JC, Silva AC, Melo L, Sillankorva S. Chestnut Honey and Bacteriophage Application to Control *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilms: Evaluation in an ex vivo Wound Model. *Front Microbiol*. 2018;9:1725. doi: 10.3389/fmicb.2018.01725.
 32. Бесчастнов ВВ, Леонтьев АЕ, Рябков МГ, Юданова ТН, Кичин ВВ, Павленко ИВ, Малахова НИ, Московская АЕ. Использование бактериофагов для профилактики инфекций области хирургического вмешательства при свободной кожной пластике. *МедиАль*. 2019;1(23):19-21. doi: 10.21145/2225-0026-2019-1-19-21.
 33. Kaur P, Gondil VS, Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *Int J Pharm*. 2019;572:118779. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118779.
 34. Bull J, Levin BR, DeRouin T, Walker N, Bloch CA. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC microbiology*. 2002; 2(1):1. doi: 10.1186/1471-2180-2-35.
 35. Haq IU, Chaudhry WN, Akhtar MN, Andleeb S, Qadri I. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Virology Journal*. 2012;9(1):9. doi: 10.1186/1743-422X-9-9.
 36. Torres-Barceló C, Arias-Sánchez FI, Vasse M, Ramsayer J, Kaltz O, Hochberg ME. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS one*. 2014;9(9):pii:e106628. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.
 37. Torres-Barceló C, Hochberg ME. Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends in microbiology*. 2016;24(4):249-256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
 38. Lu TK, Collins JJ. Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(12):4629-4634. doi: 10.1073/pnas.0800442106.
 39. Gonzalez MR, Fleuchot B, Lauciello L, Jafari P, Applegate LA, Raffoul W. Effect of Human Burn Wound Exudate on *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *mSphere*. 2016;1(2):pii:e00111-15. doi: 10.1128/mSphere.00111-15.
 40. Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends in microbiology*. 2005;13(6):278-284. doi: 10.1016/j.tim.2005.04.003.
 41. Essoh C, Latino L, Midoux C, Blouin Y, Loukou G, Nguetta SP, Lathro S, Cablanmian A, Kouassi A, Vergnaud G, Pourcel C. Investigation of a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages collected from a single environmental source in Abidjan Côte d'Ivoire. *PLoS one*. 2015;10(6):pii:e0130548. doi: 10.1371/journal.pone.0130548.
 42. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Pope RK, Leroux BM, Picel AC, Mateczun AJ, Cilwa KE, Regeimbal JM, Estrella LA, Wolfe DM, Henry MS, Quinones J, Salka S, Bishop-Lilly KA, Young R, Hamilton T. 2017. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954-17. doi:10.1128/AAC.00954-17.
 43. Stratton CW. Phages, Fitness, Virulence, and Synergy: A Novel Approach for the Therapy of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2017;215(5):668-670. doi: 10.1093/infdis/jiw634.
 44. Chan BK, Sstrom M, Wertz JE, Kortright KE, Narayan D, Turner PE. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016;6:26717. doi: 10.1038/srep26717.
 45. Danis-Wlodarczyk K, Vandenshevel D, Jang HB, Briers Y, Olszak T, Arabski M, Wasik S, Drabik M, Higgins G, Tyrrell J, Harvey B, Noben JP, Lavigne R. A proposed integrated approach for the preclinical evaluation of phage therapy in *Pseudomonas* infections. *Sci Rep*. 2016;6:28115. doi: 10.1038/srep28115
 46. Chaudhry WN, Concepción-Acevedo J, Park T, Andleeb S, Bull JJ, Levin BR. Synergy and Order Effects of Antibiotics and Phages in Killing *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *PLoS One*. 2017;12(1):pii:e0168615. doi: 10.1371/journal.pone.0168615.
 - activity. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(17):2055-2067. doi: 10.2217/nmm-2017-0151.
 30. Orlov AG, Lipin AN. Kollagenovye gubchatye povyazki v sochetanii s bakteriofagami v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy. Pilotnoe nablyudenie. *Materialy Mezhduнародной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых»*. Симферополь, 2017. С.; 2017. с. 184-187.
 31. Olivera A, Sousa JC, Silva AC, Melo L, Sillankorva S. Chestnut Honey and Bacteriophage Application to Control *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilms: Evaluation in an ex vivo Wound Model. *Front Microbiol*. 2018;9:1725. doi: 10.3389/fmicb.2018.01725.
 32. Beschastnov VV, Leont'yev AE, Ryabkov MG, Yudanov TN, Kichin VV, Pavlenko IV, Malakhova NI, Moskovskaya AE. Ispol'zovanie bakteriofagov dlya profilaktiki infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva pri svobodnoy kozhnoy plastike. *MediAl'*. 2019;1(23):19-21. doi: 10.21145/2225-0026-2019-1-19-21.
 33. Kaur P, Gondil VS, Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *Int J Pharm*. 2019;572:118779. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118779.
 34. Bull J, Levin BR, DeRouin T, Walker N, Bloch CA. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC microbiology*. 2002; 2(1):1. doi: 10.1186/1471-2180-2-35.
 35. Haq IU, Chaudhry WN, Akhtar MN, Andleeb S, Qadri I. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Virology Journal*. 2012;9(1):9. doi: 10.1186/1743-422X-9-9.
 36. Torres-Barceló C, Arias-Sánchez FI, Vasse M, Ramsayer J, Kaltz O, Hochberg ME. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS one*. 2014;9(9):pii:e106628. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.
 37. Torres-Barceló C, Hochberg ME. Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends in microbiology*. 2016;24(4):249-256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
 38. Lu TK, Collins JJ. Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(12):4629-4634. doi: 10.1073/pnas.0800442106.
 39. Gonzalez MR, Fleuchot B, Lauciello L, Jafari P, Applegate LA, Raffoul W. Effect of Human Burn Wound Exudate on *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *mSphere*. 2016;1(2):pii:e00111-15. doi: 10.1128/mSphere.00111-15.
 40. Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends in microbiology*. 2005;13(6):278-284. doi: 10.1016/j.tim.2005.04.003.
 41. Essoh C, Latino L, Midoux C, Blouin Y, Loukou G, Nguetta SP, Lathro S, Cablanmian A, Kouassi A, Vergnaud G, Pourcel C. Investigation of a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages collected from a single environmental source in Abidjan Côte d'Ivoire. *PLoS one*. 2015;10(6):pii:e0130548. doi: 10.1371/journal.pone.0130548.
 42. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Pope RK, Leroux BM, Picel AC, Mateczun AJ, Cilwa KE, Regeimbal JM, Estrella LA, Wolfe DM, Henry MS, Quinones J, Salka S, Bishop-Lilly KA, Young R, Hamilton T. 2017. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954-17. doi:10.1128/AAC.00954-17.
 43. Stratton CW. Phages, Fitness, Virulence, and Synergy: A Novel Approach for the Therapy of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2017;215(5):668-670. doi: 10.1093/infdis/jiw634.
 44. Chan BK, Sstrom M, Wertz JE, Kortright KE, Narayan D, Turner PE. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016;6:26717. doi: 10.1038/srep26717.
 45. Danis-Wlodarczyk K, Vandenshevel D, Jang HB, Briers Y, Olszak T, Arabski M, Wasik S, Drabik M, Higgins G, Tyrrell J, Harvey B, Noben JP, Lavigne R. A proposed integrated approach for the preclinical evaluation of phage therapy in *Pseudomonas* infections. *Sci Rep*. 2016;6:28115. doi: 10.1038/srep28115
 46. Chaudhry WN, Concepción-Acevedo J, Park T, Andleeb S, Bull JJ, Levin BR. Synergy and Order Effects of Antibiotics and Phages in Killing *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *PLoS One*. 2017;12(1):pii:e0168615. doi: 10.1371/journal.pone.0168615.

Информация об авторах

1. Погодин Игорь Евгеньевич - травматолог-ортопед, научный сотрудник, Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail:

Information about the Authors

1. Igor Evgenievich Pogodin - traumatologist-orthopedist, University clinic Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «PRMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: pogigev@yandex.ru
2. Vyacheslav Mikhailovich Samoylenko - M.D., researcher, University

- pogigevg@yandex.ru
2. Самойленко Вячеслав Михайлович - д-р мед.наук, научный сотрудник, Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
 3. Киргинцев Александр Геннадьевич - д-р мед.наук, научный сотрудник, Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
 4. Лузан Александр Сергеевич - травматолог-ортопед, научный сотрудник, Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
3. Alexander Gennadievich Kirgintsev - M.D., researcher, I University clinic Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «PRMU» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
 4. Alexander Sergeevich Luzan - traumatologist-orthopedist, University clinic Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «PRMU» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru

Цитировать:

Погодин И.Е., Самойленко В.М., Киргинцев А.Г., Лузан А.С. Возможности и перспективы использования бактериофагов в лечении хронических ран мягких тканей. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2021; 14: 2: 168-174. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-168-174.

To cite this article:

Pogodin I.E., Samojlenko V.M., Kirgincev A.G., Luzan A.S. Possibilities and Prospects of Application of Bacteriophages in the Treatment of Chronic Soft Tissue Wounds. Journal of experimental and clinical surgery 2021; 14: 2: 168-174. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-168-174.