

Использование гидрогелевых раневых покрытий в комбинации с бактериофагами

© В.В. БЕСЧАСТНОВ¹, Т.Н. ЮДАНОВА², С.М. БЕГУН¹, А.С. ЛУЗАН¹,
И.Ю. ШИРОКОВА¹, Н.А. БЕЛЯНИНА¹, И.В. ПАВЛЕНКО¹, А.А. ТУЛУПОВ¹,
А.Е. ЛЕОНТЬЕВ¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университети, ул. Верхне-Волжская набережная, д. 18, Нижний Новгород, 603155, Российская Федерация

²ООО «Новые Перевязочные Материалы», д. Жучки, 2И, Сергиево-Посадский район, Московская область, 141351, Российская Федерация

Лечение раневых дефектов мягких тканей, особенно со склонностью к затяжному хроническому течению представляется серьезной проблемой. Рост числа местных инфекционных осложнений после хирургических, в том числе ортопедических и травматологических вмешательств заставляет искать новые возможности в решении проблемы профилактики и лечения острой и хронической хирургической инфекции. Увеличение числа мультирезистентной нозокомиальной микрофлоры, устойчивой к большому спектру современных антибактериальных препаратов, а также способность некоторых бактериальных агентов организовываться при определенных условиях в структурированные колонии – биопленки, значительно осложняет работу специалистов хирургического профиля. Перспективным направлением в лечении инфекций, активно разрабатываемым в странах Западной Европы, азиатского региона, США, является фаготерапия. В статье на основе опыта зарубежных коллег описаны возможности взаимодействия бактериофагов с гидрогелями, способы фиксации частиц фага в гидрогелевых раневых покрытиях, возможные действенные комбинации фагов с другими веществами.

Ключевые слова: гидрогелевые композиции; бактериофаги; хирургические инфекции; местные раневые осложнения; профилактика инфекционных осложнений

Application of Hydrogel Wound Dressings Combined with Bacteriophages

© V. V. BESCHASTNOV¹, T. N. YUDANOVA², S. M. BEGUN¹, A. S. LUZAN¹, I. YU. SHIROKOVA¹,
N. A. BELYANINA¹, I. V. PAVLENKO¹, A. A. TULUPOV¹, A. E. LEONTIEV¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhnij Novgorod, Russian Federation

²«Novye perevyazochnye materialy» LTD, Moscow region, Russian Federation

Treatment of soft tissue wound defects, especially those with a tendency to a prolonged chronic course, is a serious problem. The increase in the number of local infectious complications after surgical interventions, including orthopedic and trauma ones, requires to search for new opportunities in solving the problem of prevention and treatment of acute and chronic surgical infection. The increase in the number of multi-resistant nosocomial microflora resistant to a wide range of modern antibacterial drugs, as well as the ability of some bacterial agents to form structured biofilm colonies under certain conditions, significantly complicates the work of surgeons. Phage therapy is a promising field in the treatment of infections that is being actively developed in Western Europe, the Asian region, and the United States. Based on the experience of foreign experts, the article describes possible options of bacteriophage interaction with hydrogels, ways of fixing phage particles in hydrogel-based wound dressings, and possible effective combinations of phages with other substances.

Keywords: hydrogel compositions; bacteriophages; surgical infections; local wound complications; prevention of infectious complications

Серьезной проблемой для современной медицины остается лечение хронических ран мягких тканей, возникающих как в результате системных заболеваний, так и травм. Ретроспективный анализ структуры медицинской помощи гражданам США по страховому полису Medicare в 2018 году [1] выявил, что раны мягких тканей или хирургические инфекции имели место почти у 15% получателей Medicare (8,2 миллиона человек). Хирургические инфекции были самой распространенной патологией (4,0%), на втором месте – синдром диабетической стопы (3,4%). Расходы Medicare в 2018 году на лечение острых и хронических ран достигли 96,8 миллиардов долларов США. С учетом затрат на инфек-

ционные осложнения наиболее дорогостоящим было лечение ран (38,3 млрд. долл. США), на втором месте – стоимость лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы (18,7 млрд. долл. США) [2] причем расходы на амбулаторное лечение выше по сравнению со стационарным. Таким образом, растущие затраты на медицинское обслуживание, старение населения, серьезные инфекционные угрозы (мультирезистентная микрофлора и биопленка), продолжающаяся эпидемия диабета и ожирения во всем мире делают хронические раны существенной клинической, социальной и экономической проблемой. Ожидается, что к 2024 году еже-

годный оборот на рынке средств по уходу за ранами достигнет 15–22 млрд \$.

Одним из общепризнанных принципов лечения ран является снижение бактериальной нагрузки до уровня, приемлемого для макроорганизма, а также устранение из раневого дефекта наиболее вирулентных форм патогенных микроорганизмов [3]. Эволюционные механизмы, связанные с горизонтальным переносом генов позволили микроорганизмам выработать эффективные меры защиты против большинства широко используемых антибактериальных препаратов и в последнее время становится все более очевидно, что контроль над возбудителями местного инфекционного процесса при помощи антибиотиков теряется, а множественная антибиотикорезистентность микроорганизмов является серьезной клинической проблемой. Генетически обусловленные механизмы резистентности – не единственная причина, по которой лечение антибиотиками не эффективно. Даже когда патоген, ответственный за инфекцию, полностью восприимчив к антибиотикам, он может быть фенотипически невосприимчив к лекарству по ряду других причин, наиболее известной из которых является физическая структура его популяции [4]. В реальном мире за пределами лаборатории бактерии редко существуют в виде планктонных клеток в жидкости, а чаще находятся в виде колоний или микроколоний на разделе сред и обычно формируют полисахаридные матрицы, известные как биопленки [5]. Бактерии в биопленках более устойчивы к антибиотикам, чем планктонные клетки [6,7].

Эффективным способом разрешения этой проблемной ситуации может быть использование бактериофагов в профилактике и комплексном лечении раневой инфекции. На территории бывшего Советского Союза и, в том числе, в Российской Федерации накоплен значительный опыт изучения и применения бактериофагов, однако это перспективное направление требует интенсификации дальнейших научных исследований, тем более, что в странах Западной Европы, США и Азии активно ведутся научно-исследовательские работы в этом направлении. В нашей стране в 2017 году была утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», которая предусматривает меры по ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам. В частности, стратегия интегрирует в себя план действий по разработке и внедрению альтернативных методов, технологий, средств профилактики и лечения заболеваний, включая создание биологических лекарственных препаратов на основе бактериофагов.

В совместном исследовании французских, бельгийских и швейцарских ученых [8], выполненном в рамках европейского проекта "PhagoBurn", сделан вывод, что низкие концентрации фагов приводят к

неудачным исходам лечения. С целью упрощения технологии применения, поддержания достаточной концентрации фагов в конкретной области и удлинения срока активности бактериофагов на раневой поверхности предлагается осуществлять их иммобилизацию в структуре полимерных носителей. В работе [9] осуществлена ковалентная иммобилизация бактериофага на наноструктурированном носителе в виде нетканого нановолокнистого материала из поликапролактона. При этом иммобилизованные бактериофаги ориентированы таким образом, что их расположение позволяет им эффективно воздействовать на бактерии: капсид прочно связан с носителем, а хвост остается свободным.

В другой работе с целью промышленного получения раневых покрытий с бактериофагами исследовано влияние типа полимерной матрицы на активность бактериофагов, иммобилизованных в структуре покрытий путем введения в раствор полимера и последующего высушивания разными способами [10]. Наилучшие результаты получены авторами при иммобилизации стафилококкового и синегнойного фагов в структуре полимерной биodeградируемой повязки из полиэфирамида с использованием лиофильной сушки. Для промышленного получения раневых покрытий с бактериофагами предлагается иммобилизовывать стафилококковый и синегнойный фаги на композиционной полимерной биodeградируемой основе с последующей лиофилизацией.

Команда специалистов из Китая и Дании [11] представила результаты успешной попытки включения бактериофага в состав раневого покрытия на основе нановолокон поликапролактона/коллагена. В исследовании ученых из Великобритании [12] рассматривалась возможность использования литических бактериофагов в лечении и профилактике биопленок бактериальных видов, обычно связанных с инфекциями внутренних урологических устройств и катетер-ассоциированными инфекциями мочевыводящих путей. Описано использование литических бактериофагов в отношении биопленок *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* на катетерах, покрытых гидрогелем, в результате чего популяции биопленок были успешно элиминированы. Исследователи из США [13] изучали вопрос, может ли предварительная обработка коагулазонегативным бактериофагом покрытых гидрогелем катетеров, уменьшить образование биопленки *Staphylococcus epidermidis*. В эксперименте *in vitro* выявлено, что обработка бактериофагом силиконовых катетеров, покрытых гидрогелем, значительно снижает образование жизнеспособной биопленки *S. epidermidis* в течение 24-часового периода воздействия, что позволило авторам оценить потенциал бактериофага для уменьшения образования биопленки на постоянных катетерах и снижения заболеваемости катетер-ассоциированными инфекциями как высокий. Аналогичное исследование, но касающееся воздействия фаго-

вого коктейля на образование биопленки *Pseudomonas aeruginosa* провели W. Fu et al. [14]. По данным авторов, предварительная обработка катетеров коктейлем фагов снизила среднюю плотность клеток биопленки за 48 ч на 99,9%. Эти результаты предполагают возможность нанесения фагов, особенно фаговых коктейлей, на поверхности встроенных медицинских устройств для борьбы с образованием клинически значимыми бактериями биопленки. Специалисты центра по контролю и профилактике заболеваний (США) [15] изучали влияние предварительной обработки силиконовых катетеров, покрытых гидрогелем, смесью бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis* на развитие биопленок на модели *in vitro* с использованием искусственной мочи. Выявлено, что предварительная обработка фагами снижает количество биопленок *P. aeruginosa* на $4 \log_{10}$ КОЕ / см² ($P \leq 0,01$), а количество биопленок *P. mirabilis* $> 2 \log_{10}$ КОЕ / см² ($P \leq 0,01$) в течение 48 часов. Авторы делают вывод, что предварительная обработка гидрогелевого мочевого катетера фаговым коктейлем может значительно снизить образование биопленки смешанных видов клинически значимыми бактериями.

Научный коллектив из Бразилии [16] выполнил исследования по оценке возможности микрокапсулирования бактериофагов в матрице альгината кальция с использованием микрожидкостных устройств и изучил жизнеспособность бактериофагов и эффективность их фиксации. Авторы засвидетельствовали возможность иммобилизации бактериофага в гелевой матрице с сохранением его жизнеспособности в течение 21 дня. На этом основании сделан вывод о принципиальной возможности микрокапсулировать бактериофаги в альгинате-Са и применять микрокапсулы в гелях для использования в качестве дезинфицирующих средств.

Предлагаемые способы имеют общий недостаток – при промышленном производстве раневых покрытий, содержащих бактериофаги, невозможно заранее подобрать тип бактериофага к актуальному именно в данной медицинской организации патогену, поскольку иммобилизация фагов широкого спектра выполняется заранее, в промышленных условиях, без учета чувствительности конкретного штамма микроорганизма. Кроме того, необходимо решить технически сложную задачу сохранения жизнеспособности бактериофагов в период создания, транспортировки и хранения повязки, а предлагаемые авторами технологии, обеспечивающие длительный срок годности раневых покрытий, достаточно трудоемки и дорогостоящи.

По иному пути пошли исследователи из Индии [17], которые в эксперименте на мышах моделировали глубокую ожоговую рану и инфицировали ее *K. pneumoniae*. Сравнивали эффективность природных противомикробных препаратов (меда и геля алоэ вера), ежедневно наносимых местно, с эффективностью фага Kpn5, специфичного относительно

K. pneumoniae, суспендированного в гидрогеле, наносимого местно однократно на ожоговую рану. Критерием эффективности служила летальность. По сравнению с контрольной группой (без лечения), в группе животных, получивших однократную дозу фага Kpn5, наблюдалось значительное снижение летальности ($P < 0,001$). Ежедневное применение местных лекарственных средств меда и геля алоэ вера обеспечивало такую же защиту ожоговой раны, как и однократное применение фага. Авторы делают вывод, что фаг Kpn5 имеет терапевтическое значение при лечении инфекции ожоговой раны у мышей, поскольку однократное местное применение этого фага смогло предотвратить развитие инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, по сравнению с несколькими применениями меда и алоэ вера. Тот же авторский коллектив в другом исследовании, проведенном по аналогичной методике, но с использованием официально зарегистрированных препаратов [18] оценил эффективность нитрата серебра и гентамицина в лечении ожоговой инфекции и сравнил его с фаговой терапией. Ежедневное применение нитрата серебра и гентамицина в дозе 0,5% и 1000 мг/л, соответственно, обеспечивало значительную защиту ($P < 0,001$) ожоговой раны, однако уровень защиты, обеспечиваемый этими двумя агентами, был ниже, чем уровень, обеспечиваемый фаговой терапией. Ученые из Португалии [19] изучали возможность применения фагов в комбинации с каштановым медом для уничтожения биопленок бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia 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. Авторы изучали жизнеспособность фагов в меде, используя чувствительные к фагу тест-культуры бактерий. Удалось доказать 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%). О разработке гидрогелевого покрытия для лечения ожоговых больных, включающего в себя бактериофаги, сообщила еще одна группа индийских медиков [20]. По данным авторов использование гидрогелевых композиций, содержащих бактериофаги, эффективно при лечении ожоговых больных. В исследовании [21] изучалась антибактериальная активность ферментов бактериофага, разрушающих клеточную стенку бактерий. Авторы засвидетельствовали, что композиция ферментов в виде гидрогеля, обладает бактерицидным свойством *in vitro*.

Серьезной проблемой является инфекция при выполнении протезирующих ортопедических операций. Имплантированные ортопедические устройства более подвержены инфекционным осложнениям, чем любое

другое имплантированное хирургическое устройство. Современные варианты лечения обычно включают длительное системное введение комбинации антибиотиков, часто с последующим удалением имплантата. Американские ортопеды [22] разработали инъеклируемый гидрогель, способный инкапсулировать бактериофаг *Pseudomonas aeruginosa* и доставлять активный фаг к месту развития инфекционного осложнения. Авторы доказали, что бактериофаги сохраняют свою бактериолитическую активность после инкапсулирования в гидрогель и высвобождения из гидрогеля, а скорость высвобождения из гидрогеля можно контролировать с помощью гелевого состава. Результаты проведенных исследований *in vitro* доказывают, что бактериофаг-инкапсулирующие гидрогели эффективно уничтожают бактерии как в виде планктона, так и в биопленке, не влияя на метаболическую активность мезенхимальных стромальных клеток человека. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшей разработки гидрогелей для доставки бактериофагов с целью лечения локальных инфекций костей. Аналогичную проблему решала группа португальских ученых - ими на основе альгинатного гидрогеля была разработана инновационная система доставки бактериофагов в область хирургического ортопедического вмешательства с целью профилактики раневой инфекции. Бактериофаги были эффективно инкапсулированы в гель, при этом их литическая способность и жизнеспособность не нарушалась. Гидрогели в комбинации с бактериофагами, не влияли на пролиферацию и морфологию остеобластных клеток. По данным автором гидрогель с бактериофагами показал хорошую антимикробную активность, ингибируя прикрепление к костям и имплантам устойчивой к множеству лекарств *E. faecalis*. Авторы считают, что такое решение является многообещающим для предотвращения и контроля бактериального загрязнения при ортопедических операциях [23].

Известно, что частицы бактериофага потенциально могут быть полезны при разработке средств диагностики патогенных бактерий, поскольку они специфически распознают и лизируют бактериальные изоляты, подтверждая тем самым присутствие жизнеспособных клеток. Имеются методики структурной и функциональной стабилизации фаговых частиц в биополимерных гидрогелях для производства дешевых (хромогенных) бактериальных биосенсорных устройств. Для этого крайне важно детальное знание профиля диффузии бактерий в ядро гидрогеля, где находятся частицы фага. Исследователи из Бразилии [24] математически точно описали процессы диффузии бактерий в ядро биополимерного гидрогеля. Теоретическое моделирование было сопоставлено с экспериментальными результатами, что позволило определить эффективные коэффициенты диффузии *P. aeruginosa*

в гидрогелях агара и альгината кальция. Ученые из Тайваня [25] использовали метод электрофореза бактериофагов в геле для скрининга и сортировки антигенсвязывающих одноцепочечных переменных фрагментов антител, находящихся на бактериофагах. Бактериофаги сохраняли свою жизнеспособность после процедуры. Команда исследователей из США и Швейцарии [26] показала, что прямое погружение в синтетический фотореагирующий гидрогель защищает биологические средства от теплового стресса и обеспечивает высвобождение, определяемое пользователем в месте использования. Гидрогель на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) был образован посредством биоортогональной реакции в присутствии биопрепарата без воздействия на биологическую активность. Расщепление установленного фоточувствительного фрагмента привело к высвобождению инкапсулированного биологического вещества. Эти данные демонстрируют общий метод использования обратимых полимерных сетей в качестве надежных наполнителей для термостабильности сложных биопрепаратов во время хранения и транспортировки, которые дополнительно обеспечивают высвобождение активных молекул по требованию в месте использования. В связи с расширением применения гидрогелей в различных областях, от биоматериалов до датчиков исполнительных механизмов и робототехники, существует настоятельная необходимость наделить один гель множеством полезных физико-химических свойств, таких как чувствительность к раздражителям, возможность самовосстановления и изменяемая внутренняя структура. Тем не менее, сложно одновременно объединить эти востребованные свойства в одном геле. Авторы из КНР [27] представили концептуальную модель гидрогеля со всеми этими свойствами, обусловленными сочетанием достижений биоконъюгатной химии, использованием нитчатых вирусов и динамических ковалентных связей. Все упомянутые свойства были реализованы при физиологическом pH, что облегчит будущее применение этих гидрогелей в качестве биоматериалов.

Таким образом, в нашей стране и за рубежом активно ведутся исследовательские работы по изучению возможности комбинированного использования бактериофагов и гидрогелевых композиций. Наиболее перспективными представляются перспективы применения бактериофагов *extempore*, включающего возможность иммобилизации актуальных для конкретных микроорганизмов бактериофагов в зоне клинического интереса.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Список литературы

- Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2019. 8 (2): 39–48. doi: 10.1089/wound.2019.0946.
- Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nussbaum M, Cartwright D. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health*. 2018. 21 (1): 27–32. doi: 10.1016/j.jval.2017.07.007.
- 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* (Bethesda). 1964. 10: 147–155.
- Sánchez-Romero MA, Casadesús J. Contribution of phenotypic heterogeneity to adaptive antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. 111 (1): 355–360.
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology*. 2004. 2 (2): 95–108. doi: 10.1038/nrmicro821.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. 2 (2): 114–122. doi: 10.1038/nrd1008.
- Kirby AE, Garner K, Levin BR. The relative contributions of physical structure and cell density to the antibiotic susceptibility of bacteria in biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012. 56 (6): 2967–2975. doi: 10.1128/AAC.06480-11.
- 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.
- 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.
- Ковязина Н.А., Лукин П.С., Функнер Е.В. и др. Подходы к конструированию полимерных раневых покрытий с бактериофагами. *Медицинский альманах*. 2013. 26 (2): 72-74.
- Cheng W, Zhang Z, Xu R, Cai P, Kristensen P, Chen M, Huang Y. Incorporation of bacteriophages in polycaprolactone/collagen fibers for antibacterial hemostatic dual-function. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018. 106 (7): 2588–2595.
- Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010. 59 (3): 447–455.
- Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006. 50 (4): 1268–1275.
- Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin JJ, Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an in vitro model system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54 (1): 397–404.
- Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage-mediated control of a two-species biofilm formed by microorganisms causing catheter-associated urinary tract infections in an *in vitro* urinary catheter model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. 59 (2): 1127–1237.
- Boggione DMG, Batalha LS, Gontijo MTP, Lopez MES, Teixeira AC, Santos IB, Mendonça RS. Evaluation of microencapsulation of the UFV-AREG1 bacteriophage in alginate-Ca microcapsules using microfluidic devices. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017. 158: 182–189.
- Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Topical treatment of *Klebsiella pneumoniae* B5055 induced burn wound infection in mice using natural products. *J Infect Dev Ctries*. 2010. 4 (6): 367–377.
- Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. *J Med Microbiol*. 2011. 60 (2): 205–210.
- Oliveira A, Sousa JC, Silva AC, Melo LR, 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.
- 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.
- Vipra AA, Desai SN, Roy P, Patil R, Raj JM, Narasimhaswamy N, Paul VD, Chikkamadaiah R, Sriram B. Antistaphylococcal activity of bacteriophage derived chimeric protein P128. *BMC Microbiol*. 2012. 12: 41.
- Wroe JA, Johnson CT, Garcia AJ. Bacteriophage delivering hydrogels reduce biofilm formation in vitro and infection in vivo. *J Biomed Mater Res A*. 2020. 108 (1): 39-49. doi: 10.1002/jbm.a.36790.

References

- Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2019. 8 (2): 39–48. doi: 10.1089/wound.2019.0946.
- Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nussbaum M, Cartwright D. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health*. 2018. 21 (1): 27–32. doi: 10.1016/j.jval.2017.07.007.
- 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* (Bethesda). 1964. 10: 147–155.
- Sánchez-Romero MA, Casadesús J. Contribution of phenotypic heterogeneity to adaptive antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. 111 (1): 355–360.
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology*. 2004. 2 (2): 95–108. doi: 10.1038/nrmicro821.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. 2 (2): 114–122. doi: 10.1038/nrd1008.
- Kirby AE, Garner K, Levin BR. The relative contributions of physical structure and cell density to the antibiotic susceptibility of bacteria in biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012. 56 (6): 2967–2975. doi: 10.1128/AAC.06480-11.
- 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.
- 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.
- Kovязина NA, Luкин PS, Funkner YeV. Approaches to the design of polymer wound dressings with bacteriophages. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013. 26 (2): 72-74 (In Russ).
- Cheng W, Zhang Z, Xu R, Cai P, Kristensen P, Chen M, Huang Y. Incorporation of bacteriophages in polycaprolactone/collagen fibers for antibacterial hemostatic dual-function. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018. 106 (7): 2588–2595.
- Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010. 59 (3): 447–455.
- Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006. 50 (4): 1268–1275.
- Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin JJ, Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an in vitro model system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54 (1): 397–404.
- Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage-mediated control of a two-species biofilm formed by microorganisms causing catheter-associated urinary tract infections in an *in vitro* urinary catheter model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. 59 (2): 1127–1237.
- Boggione DMG, Batalha LS, Gontijo MTP, Lopez MES, Teixeira AC, Santos IB, Mendonça RS. Evaluation of microencapsulation of the UFV-AREG1 bacteriophage in alginate-Ca microcapsules using microfluidic devices. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017. 158: 182–189.
- Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Topical treatment of *Klebsiella pneumoniae* B5055 induced burn wound infection in mice using natural products. *J Infect Dev Ctries*. 2010. 4 (6): 367–377.
- Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. *J Med Microbiol*. 2011. 60 (2): 205–210.
- Oliveira A, Sousa JC, Silva AC, Melo LR, 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.
- 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.
- Vipra AA, Desai SN, Roy P, Patil R, Raj JM, Narasimhaswamy N, Paul VD, Chikkamadaiah R, Sriram B. Antistaphylococcal activity of bacteriophage derived chimeric protein P128. *BMC Microbiol*. 2012. 12: 41.
- Wroe JA, Johnson CT, Garcia AJ. Bacteriophage delivering hydrogels reduce biofilm formation in vitro and infection in vivo. *J Biomed Mater Res A*. 2020. 108 (1): 39-49. doi: 10.1002/jbm.a.36790.

23. Barros J, Melo L, Silva R, Ferraz MP, Azeredo J, Pinheiro V, Colaço B, Fernandes MH, Gomes PS, Monteiro FJ. Encapsulated bacteriophages in alginate-nanohydroxyapatite hydrogel as a novel delivery system to prevent orthopedic implant-associated infections. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2019; 102145. doi: 10.1016/j.nano.2019.102145.
24. Balcão VM, Barreira SV, Nunes TM, Chaud MV, Tubino M, Vila MM. Carbohydrate hydrogels with stabilized phage particles for bacterial biosensing: bacterium diffusion studies. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014. 172 (3): 1194–1214.
25. Hsiao YH, Huang CY, Hu CY, Wu YY, Wu CH, Hsu CH, Chen C. Continuous microfluidic assortment of interactive ligands (CMAIL). *SciRep*. 2016. 6: 32454.
26. Sridhar BV, Janczy JR, Hatlevik Ø, Wolfson G, Anseth KS, Tibbitt MW. Thermal Stabilization of Biologics with Photoresponsive Hydrogels. *Biomacromolecules*. 2018. 19 (3): 740–747.
27. Zhi X, Zheng C, Xiong J, Li J, Zhao C, Shi L, Zhang Z. Nanofilamentous Virus-Based Dynamic Hydrogels with Tunable Internal Structures, Injectability, Self-Healing, and Sugar Responsiveness at Physiological pH. *Langmuir*. 2018. 34 (43): 12914–12923.

Информация об авторах

1. Бесчастнов Владимир Викторович – д.м.н., доцент, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, старший научный сотрудник, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
2. Юданова Татьяна Николаевна – д.х.н., заведующая лабораторией ООО «Новые перевязочные материалы», e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
3. Бегун Станислав Михайлович – врач травматолог-ортопед, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
4. Лузан Александр Сергеевич – врач травматолог-ортопед, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
5. Широкова Ирина Юрьевна – к.м.н., Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, руководитель отдела лабораторных исследований, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
6. Белянина Наталья Александровна – младший научный сотрудник, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
7. Павленко Илья Викторович – младший научный сотрудник, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
8. Тулупов Александр Андреевич – Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, младший научный сотрудник, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
9. Леонтьев Андрей Евгеньевич – к.м.н., доцент, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, научный сотрудник, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru

Information about the Authors

1. Vladimir Viktorovich Beschastnov – M.D., associate Professor, University clinic of the "PYM" the Ministry of health, senior researcher, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
2. Tatyana Nikolaevna Yudanova - M.D., head of the laboratory of "New Dressing Materials" LLC, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
3. Stanislav Mikhailovich Begun - orthopaedic-traumatologist, University clinic of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
4. Alexander Sergeevich Luzan - traumatologist-orthopedist, University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
5. Irina Yurievna Shirokova - Ph.D., University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, head of the laboratory research Department, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
6. Natalia Alexandrovna Belyanina - Junior researcher, University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
7. Ilya Viktorovich Pavlenko - Junior researcher, University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
8. Alexander Andreevich Tulupov - Junior researcher, University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru
9. Andrey Evgenievich Leontiev - Ph.D., associate Professor, research associate, University clinic of the Federal state educational INSTITUTION "PIMU" of the Ministry of health of the Russian Federation, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru

Цитировать:

Бесчастнов В.В., Юданова Т.Н., Бегун С.М., Лузан А.С., Широкова И.Ю., Белянина Н.А., Павленко И.В., Тулупов А.А., Леонтьев А.Е. Использование гидрогелевых раневых покрытий в комбинации с бактериофагами. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2020; 13: 3: 279-284. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284.

To cite this article:

Beschastnov V. V., Yudanova T. N., Begun S. M., Luzan A. S., Shirokova I. Yu., Belyanina N. A., Pavlenko I. V., Tulupov A. A., Leontiev A. E. Application of Hydrogel Wound Dressings Combined with Bacteriophages. *Journal of experimental and clinical surgery* 2020; 13: 3: 279-284. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284.