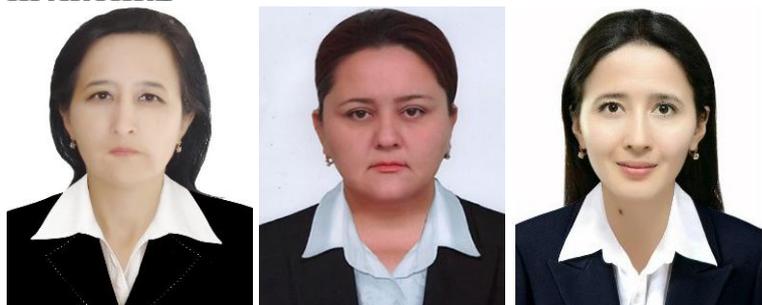


СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИОФАГОВОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



Турдиева Шохида Толкуновна, Насирова Гулмира Рамзитдиновна, Абдурашидова Холида Ботир кизи
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ПЕДИАТРИЯ АМАЛИЁТИДА БАКТЕРИОФАГ ТЕРАПИЯНИ ҚЎЛЛАНИЛИШНИ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТИ

Турдиева Шохида Толкуновна, Насирова Гулмира Рамзитдиновна, Абдурашидова Холида Ботир кизи
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MODERN ASPECTS OF THE USE OF BACTERIOPHAGE THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE

Turdieva Shokhida Tolkunovna, Nasirova Gulmira Ramzitdinovna, Abdurashidova Kholida Botir kizi
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

e-mail: shohidahon69@mail.ru

Резюме. Ҳар йили бутун дунёда антибактериал дориларнинг янги турлари ишлаб чиқилмоқда ва шу билан бирга беморларнинг уларга қарши чидамлиги ошиб бормоқда, бу эса терапиянинг муқобил йўналишларини ишлаб чиқишга қизиқишни оширади. Ушбу мақола антибиотик терапиясига алтернатива сифатида педиатрияда бактериофаг терапиясидан фойдаланишнинг замонавий жиҳатлари бўйича илмий-адабий маълумотларни таҳлил қилишга бағишланган. Бактериофаг терапиясидан фойдаланиш бўйича адабий маълумотларни таҳлил қилиш натижаларига кўра, унинг терапевтик самарадорлигининг ишончлилиги таҳлили долзарб бўлиб қолмоқда ва қўшимча ўрганишни талаб қилади.

Калит сўзлар: антибиотиклар, бактериофаг терапияси, болалар, микробиота, тана қаршилиги.

Abstract. Every year, new types of antibacterial drugs are developed throughout the world, and there is an increase in patient resistance to them, which increases interest in the development of alternative routes of therapy. The article is devoted to the analysis of scientific and literary data on modern aspects of the use of bacteriophage therapy in pediatrics as an alternative to antibiotic therapy. Based on the results of the analysis of literary data on the use of bacteriophage therapy, the study of the reliability of its therapeutic effectiveness remains relevant and requires further study.

Keywords: antibiotics, bacteriophage therapy, children, microbiota, body resistance.

Актуальность. Ежегодно в мире разрабатываются новые виды антибактериальных препаратов, на фоне усиление резистентности к ним со стороны организма пациентов. Быстрое увеличение устойчивости к антибиотикам создает тяжелую ситуацию, требующую альтернативных терапевтических средств. Среди современных альтернативных методов лечения многообещающим является бактериофаг терапия. Бактериофаговая терапия является многообещающей альтернативной антимикробной стратегией, способной изменить способ лечения бактериальных инфекций [21]. Одновременно, учитывая высокую резистентность к антибиотикам, отражающиеся в виде снижения эффективности антибактериальной терапии и развитие осложнений при длительном их использовании в педиатрической практике, разра-

ботка альтернативной терапии является актуальным направлением в современной педиатрии. В связи с чем, в последние десятилетие отмечается большой интерес к использованию бактериофаговой терапии в данной области медицины.

Исторические факты. Современная эра антибиотиков началась с открытия пенициллина сэром Alexander Fleming в 1928 году [15]. В последующие десятилетия достижения в области разработки лекарственных средств привели к широкой доступности нескольких классов высокоэффективных противомикробных соединений и к стремительному росту коммерческой фармацевтической промышленности [11]. Были разработаны и продолжают синтезировать новые классы антибиотиков, действие которых расширяется с каждой новой разработкой, но при этом рези-

стентность к ним со стороны организма также усиливается, что усугубляет лечение пациентов.

Бактериальные генетики изначально считали, что развитие широко распространенной устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) маловероятно. Однако эта точка зрения не смогла оценить легкость, с которой бактерии обмениваются генетической информацией, включая горизонтальный перенос УПП [23,24]. Несмотря на достижения в области биотехнологии, геной инженерии и синтетической химии, разработка антибиотиков не поспевает за распространением УПП [12]. Поэтому существует большой интерес к выявлению факторов, влияющих на неэффективность лечения антибиотиками, а также методов лечения, которые могут дополнять или заменять антибиотики [17]. Важным заменителем антибиотиков стал широкое использование бактериофагов.

Бактериофаги — это группа вирусов, способных инфицировать бактерии, не создавая угрозы тканям человека-хозяина или существенно нарушая нормальную флору [10,14]. Félix d’Hérelle, французский микробиолог, первым описал эти организмы под названием «бактериофаги» и придумал идею их терапевтического использования для лечения бактериальных инфекций. В конечном итоге это привело к успешному лечению четырех педиатрических случаев бактериальной дизентерии в Hôpital des Enfants-Malades в Париже, что привело к появлению первого задокументированного примера фаговой терапии в 1919 году [8,18]. Благодаря этому подвигу Félix d’Hérelle считается «отцом фаговой терапии».

Было обнаружено, что лизогенные фаги интегрируют свой генетический материал с генетическим материалом хозяина, образуя объект, называемый профагом, что обеспечивает вертикальную передачу генетической информации вируса дочерним клеткам бактерий после деления клеток и возможную экспрессию вирусных генов и белков. Реже генетический материал лизогенного фага не интегрируется в хромосому бактерии-хозяина, а остается внутриклеточно в виде отдельной плазмиды, которая по-прежнему передается из поколения в поколение [16,30]. Благодаря своей способности вызывать лизис бактериальных клеток, вирулентные фаги обладают наибольшими терапевтическими преимуществами, в то время как лизогенные фаги настоятельно избегают из-за определенной способности распространять антимикробную устойчивость [9].

По состоянию на 2019 год количество публикаций по биологии фагов, доступных на PubMed, увеличилось до более чем 600, по сравнению с 161 публикациями в период с 2007 по 2011 год и примерно 15 на рубеже веков (1997–2001 годы) [18]. Одним из наиболее полных отчетов

о клинических испытаниях фаговой терапии был сборник результатов отделения фаговой терапии во Вроцлаве, Польша, опубликованный в 2012 году Miedzybrodski et al., [28]. В их испытании, проведенном между 2008 и 2010 годами, участвовали 157 пациентов с лекарственно-устойчивыми инфекциями, начиная от хронического бактериального простатита, инфекций глубоких тканей и заканчивая остеомиелитом и средним отитом. Фаговые препараты против: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* и *Proteus*, были приняты для испытания. В зависимости от итогов лечения, результаты были разделены на семь категорий, в том числе «А»: эрадикация патогена, «В»: хороший клинический результат, «С»: клиническое улучшение, «D»: сомнительное клиническое улучшение, «Е»: временное клиническое улучшение, «F»: нет ответа и «G»: клиническое ухудшение. В то время как категории от А до С представляли хороший ответ на лечение и составили 39,9% (61 пациент) результатов; Категории от D до G представляли неадекватный ответ на лечение и составили 60,1% (92 пациента) результатов. Хотя эти результаты не подтверждают аргументы в пользу фаговой терапии, их можно отнести к нескольким факторам, описанным Нильсоном [29], в обзоре 2019 года.

Современные взгляды на бактериофаговую терапию. Были отмечены, что бактериофаговая терапия основывается на нескольких репродуктивных особенностях их действия. Литические фаги являются облигатными патогенами бактерий, которые лизируют своих бактериальных хозяев при репликации [6,31]. Лизогенные фаги могут интегрироваться в бактериальный геном и оппортунистически лизировать своих хозяев [20]. Подмножество лизогенных фагов (особенно инновиролы) возникают из своих бактериальных хозяев без лизиса; это называется хронической инфекцией [22]. Каждая из этих стратегий размножения фагов по-своему влияет на бактериальную биологию [11], что может повлиять на антимикробную терапию.

Кроме того, за последние годы вновь возродился интерес к бактериофаговой терапии. Несмотря на неоднозначные результаты клинических испытаний [19], отмечаются ряд успешных клинических использований бактериофаговой терапии, как обычных, так и модифицированных рядов [13,32]. Фаговая терапия, как правило, безопасна и хорошо переносится, хотя остается много вопросов относительно оптимальных дозировок и схем лечения [35].

Исследование Gorski et al., 2019, показало, что фаги T4 способны ингибировать опосредованную дендритными клетками процессинг антигена и функцию презентации, что, как было пока-

зано, увеличивает выживаемость кожных трансплантатов на моделях мышей [17]. Это же исследование также показало, что фаги способны подавлять продукцию других воспалительных цитокинов, таких как: интерлейкин (IL) -2, фактор некроза опухоли (TNF) и интерферон (IFN) гамма, лейкоцитами млекопитающих. С другой стороны, исследования Tetz et al., 2016 [36], показали, что пероральное введение коктейля фагов может увеличить проницаемость кишечной стенки и уровень воспалительных цитокинов. В своем эксперименте они вводили коммерчески доступный коктейль с бактериофагом сальмонелл, а также пиобактериофаг в течение десяти дней. Они использовали соотношение лактулоза: маннит в качестве маркера кишечной проницаемости, измеряя его уровни за два дня до начала эксперимента и через десять дней после введения коктейля с фагами, в результате чего получили хороший лечебный эффект.

Анализ результатов различных клинических испытаний фаговой терапии отражают широкие различия в эффективности, что затрудняет продвижение бактериофаговой терапии в основную и традиционную клиническую практику, особенно в западных странах [26].

Stacey HJ et al., (2022) Недавно опубликовал всеобъемлющую обзорную статью. Они обнаружили 13 современных клинических испытаний или исследований безопасности, опубликованных в период с 2005 по 2021 год. Клинические исследования и исследования безопасности постоянно показывают, что использование встречающихся в природе фагов для терапии с помощью различных методов доставки является безопасным. Клинические исследования также показывают, что фаг эффективен, когда соответствующее количество соответствующих фагов поступает в нужное место для лечения инфекций, содержащих достаточное количество восприимчивых бактериальных клеток [34]. Однако это требует дополнительных исследований, особенно тех, которые сравнивают бактериофаговую терапию с терапией антибиотиками, а также изучают эффективность комбинации обоих терапевтических подходов.

Использование бактериофагов в педиатрии. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список из 12 устойчивых к антибиотикам приоритетных патогенных бактерий, которые угрожают здоровью человека и требуют немедленного внимания. Эти бактерии, в том числе *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter* (вместе образовали группу - ESKAPE), могут вызывать опасные для жизни заболевания [27]. Учитывая роль данных микроорганизмов в патогенезе детских заболеваний,

отсутствие эффективных антибиотиков против них, высокую резистентность за счёт длительного и нерационального использования антибактериальной терапии в педиатрической практике, создается угроза для здоровья детского населения, что одновременно усугубляет проблему здравоохранения. Для сдерживания глобальной угрозы устойчивости к антибиотикам необходимы стратегии, альтернативные традиционному лечению [25]. Одной из потенциальных альтернативных стратегий является использование бактериофагов для профилактики и лечения детских заболеваний, устойчивых к антибиотикам патогенов из-за их высокой резистентности [27].

Одним из часто встречаемых патологий детского возраста является острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, требующих антибактериальной терапии. Одновременно, большинство специалистов и медицинских сообществ, занимающихся данной проблемой, сходятся во мнении, что не всегда назначение антибактериальной терапии даёт нужного терапевтического эффекта [16]. Причем его целью является не только клиническое выздоровление, но и предотвращение опасных осложнений [2,3,5].

Ведущий ученый в области клинической фаготерапии профессор Jean-Paul Pirnay опубликовал успешные клинические результаты лечения ребёнка раннего возраста, страдающего атрезией желчевыводящих путей. Авторы представляют случай ребёнка, у которого после трансплантации печени развился резистентный к лекарствам с развитием сепсис на фоне *Pseudomonas aeruginosa*. В течение 86 дней ребёнок получал внутривенную комбинированную терапию бактериофагами и антибиотиками. Без опосредованной антителами нейтрализации фагов эта спасительная терапия хорошо переносилась. Это было связано с объективным клиническим и микробиологическим улучшением, что позволило провести ретрансплантацию печени и полное разрешение всех инфекций. Спустя более двух лет после этой второй трансплантации печени ребенок чувствует себя хорошо на иммунодепрессантах, с нормальной функцией печени, без отторжения трансплантата и без дальнейших инфекционных вспышек. Наблюдали полное устранение колонизации *P.aeruginosa*. [38]. Также учитывая особенностей некоторых видов энтеробактерей [1], имеются исследования применения бактериофаговой терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей [31,34] и детской дерматологии [7].

Аналогичное исследование проводилось в Индии. Как утверждают Singh J et al., (2023), *Pseudomonas aeruginosa* является одним из наиболее распространенных микроорганизмов, вызывающих рецидивирующие инфекции и приводя-

щих к более высокой заболеваемости и смертности у детей с муковисцидозом. В ходе их исследования, бактериофаги были идентифицированы как потенциальная альтернатива или дополнение к антибиотикам. В ходе исследования были получены положительные результаты терапии [33]. Данные авторы использовали бактериофаговую терапию в виде небулайзерного лечения. Также, нами до объявления данного исследования была использована небулайзерная бактериофаговая терапия при лечении детей с острым тонзиллитом, [4, 37], где эффективность лечения при комбинированном использовании бактериофаговой терапии с антибактериальной терапией было более 2 раза выше по отношению к детям получавших только антибактериальное лечение. Следовательно, вопрос использования бактериофаговой терапии в медицине, в частности в педиатрии, остаётся открытым и требует дальнейшего решения.

Литература:

1. Абдурашидова Х.Б. Результаты изучения чувствительности *Helicobacter Pylori* к антибиотикам в лабораторных условиях. // Актуальные вопросы современной медицины. 2019. – С.207-209.
2. Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Новые возможности использования бактериофагов в комплексной терапии заболеваний ротоносоглотки у детей // ЭИКТ. 2018. - №1 (149). – С.46-49. (3)
3. Дарбеева О., Давыдов Д., Майская Л., Парфенюк Р., Дурманова З., Обухов Ю. Лечебно-профилактические бактериофаги: прошлое, настоящее, будущее // Врач. 2015. - №7. – С. 67-69. (12)
4. Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом. // Медицинский Совет. 2021. - № 17. – С.86-93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>
5. Филиппова И. Фаговая терапия в пульмонологии // Ремедиум. 2021. - №9. – С. 41-46. (39)
6. Баркова И.А., Ижбердеева М.П., Сауткина А.А. Эндолизины бактериофагов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. - №1. – С.126-134. doi: 10.36233/0372-9311-250.
7. Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К. Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей // РМЖ. - 2023. - №2. – С.62-66.
8. Начаров П.В., Кривопапов А.А., Шустова Т.И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии // МС. 2023. - №7. – С.170-175. doi: 10.21518/ms2023-106
9. Brabban AD, Hite E, Callaway TR. Evolution of foodborne pathogens via temperate bacteriophage-mediated gene transfer. *Foodborne Pathog Dis.* 2015.; 2: 287–303. (49)
10. Chanishvili N, Sharp R. Bacteriophage therapy: experience from the Eliava Institute, Georgia. *Microbiol Australia.* 2018.; 29: 96–101.
11. Chen Q, Dharmaraj T, Cai PC, Burgener EB, Haddock NL, Spakowitz AJ, Bollyky PL. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 7;14(7):1425. doi:10.3390/pharmaceutics14071425.
12. Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* 2019;11:36–42. doi:10.4103/jgid.jgid_110_18.
13. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M., Freeman K.G., Jacobs-Sera D., Belessis Y., Whitney Brown A., Cohen K.A., Davidson R.M., van Duin D., et al. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate-use of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clin. Infect. Dis.* 2022 doi: 10.1093/cid/ciac453.
14. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019. ; 23 (1): 122-128. (58)
15. Dhingra S., Rahman N.A.A., Peile E., Rahman M., Sartelli M., Hassali M.A., Islam T., Islam S., Haque M. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Front. Public Health.* 2020;8:535668. doi: 10.3389/fpubh.2020.535668.
16. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of bacteriophages in removing biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017.; 7: 418. (61)
17. Ghosh C., Sarkar P., Issa R., Haldar J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends Microbiol.* 2019;27:323–338. doi: 10.1016/j.tim.2018.12.010.
18. Górski A, Międzybrodzki R, Jończyk-Matysiak E, et al. The fall and rise of phage therapy in modern Medicine. *Expert Opin Biol Ther.* 2019.; 11: 1115–1117. (64)
19. Gorski A., Borysowski J., Miedzybrodzki R. Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. *Antibiotics.* 2020;9:827. doi: 10.3390/antibiotics9110827.
20. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: Mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017;11:1511–1520. doi: 10.1038/ismej.2017.16.
21. Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MRJ, Clark JR. The Future of Clinical Phage Therapy in the United Kingdom. *Viruses.* 2023 Mar 10;15(3):721. doi: 10.3390/v15030721.
22. Landa K.J., Mossman L.M., Whitaker R.J., Rapti Z., Clifton S.M. Phage-Antibiotic Synergy Inhibited by Temperate and Chronic Virus Competition. *Bull. Math. Biol.* 2022;84:54. doi: 10.1007/s11538-022-

01006-6.

23.Lerminiaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can. J. Microbiol.* 2019;65:34–44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.

24.Liu G., Thomsen L.E., Olsen J.E. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: A mini-review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022;77:556–567. doi: 10.1093/jac/dkab450.

25.Loh B, Gondil VS, Manohar P, Khan FM, Yang H, Leptihn S. Encapsulation and delivery of therapeutic phages. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(5):e01979-20. doi: 10.1128/AEM.01979-20.

26.Meddings JB, Swain MG. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the Rat. *Gastroenterology.* 2019.;119: 1019–1028. (85)

27.Mehmood Khan F, Manohar P, Singh Gondil V, Mehra N, Kayode Oyejobi G, Odiwuor N, Ahmad T, Huang G. The applications of animal models in phage therapy: An update. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2175519. doi: 10.1080/21645515.2023.2175519.

28.Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, et al. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res.* 2012.; 83: 73–121. (87)

29.Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. *Ups J Med Sci.* 2019.; 24: 218–227. (91)

30.Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. *EBio Medicine.* 2016.; 4: 124–137. (101)

31.Sharma M. Lytic bacteriophages: Potential interventions against enteric bacterial pathogens on produce. *Bacteriophage.* 2013;3:e25518. doi: 10.4161/bact.25518.

32.Simner P.J., Cherian J., Suh G.A., Bergman Y., Beisken S., Fackler J., Lee M., Hopkins R.J., Tamma P.D. Combination of phage therapy and cefiderocol to successfully treat *Pseudomonas aeruginosa* cranial osteomyelitis. *JAC Antimicrob. Resist.* 2022;4:dla046. doi: 10.1093/jacamr/dlac046.

33.Singh J, Fitzgerald DA, Jaffe A, Hunt S, Barr JJ, Iredell J, Selvadurai H. Single-arm, open-labelled, safety and tolerability of intrabronchial and nebulised bacteriophage treatment in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMJ Open Respir*

Res. 2023 May;10(1):e001360. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001360.

34.Stacey HJ, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic Review of Clinical and Safety Trials. *Antibiotics (Basel).* 2022 Sep 30;11(10):1340. doi: 10.3390/antibiotics11101340.

35.Suh G.A., Lodise T.P., Tamma P.D., Knisely J.M., Alexander J., Aslam S., Barton K.D., Bizzell E., Totten K.M.C., Campbell J.L., et al. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022;66:e0207121. doi: 10.1128/aac.02071-21.

36.Tetz G, Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog.* 2016.; 8: 33. (107)

37.Turdieva Sh.T., Nasirova G.R. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ),* Jul–Sep 2021.; 5(3): 272-275, doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21.

38.Van Nieuwenhuysse B, Van der Linden D, Chatzis O, Lood C, Wagemans J, Lavigne R, Schroven K, Paeshuysse J, de Magnée C, Sokal E, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection to allow liver transplantation in a toddler. *Nat Commun.* 2022;13(1):5725. doi: 10.1038/s41467-022-33294-w.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИОФАГОВОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Абдурашидова Х.Б.

Резюме. Ежегодно в мире разрабатываются новые виды антибактериальных препаратов, и одновременно отмечается усиление резистентности организма пациентов к ним, что повышает интерес к разработке альтернативных путей терапии. Данная статья посвящена анализу научных литературных данных об современных аспектах использования бактериофаговой терапии в педиатрии, как альтернативу антибиотикотерапии. По итогам анализа литературных данных использования бактериофаг терапии и достоверность её терапевтической эффективности остаётся актуальным, и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: антибиотики, бактериофаг терапия, дети, микробиота, резистентность организма.