

Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*

V.A. Зингис^{1,2}, Р.А. Кешишян^{1,2}, И.А. Шавырин¹, И.В. Цибиков¹, М.А. Чиников², И.В. Копылов³

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российской Федерации

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Российской Федерации

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049, Москва, Российской Федерации

Topical application of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*

V.A. Zingis^{1,2}, R.A. Keshishyan^{1,2}, I.A. Shavyrin¹, I.V. Tsibikov¹, M.A. Chinikov², I.V. Kopylov³

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

²Russian Peoples' Friendship University, 117198, Moscow, Russian Federation

³State Budgetary Institution of Health Care of the City of Moscow «Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department», Moscow, Russian Federation

В настоящем обзоре проведен анализ научных публикаций, представлены современные взгляды по применению бактериофагов для лечения инфекции, локализованной в костной ткани, в частности, остеомиелита. Кратко рассмотрены этапы развития инфекционного процесса, особенности бактериальной инвазии, характерные для костной ткани, механизмы защиты бактериальных клеток, наиболее часто являющихся возбудителями остеомиелита. Такие защитные механизмы, как формирование биопленок, образование новых фенотипов внутри колоний микроорганизмов, значительно снижают эффективность иммунной системы, антибактериальной терапии. Долгосрочное выживание патогенов приводит к значительному ущербу окружающим тканям, потере костной массы.

Бактериофаги — это уникальный терапевтический резерв, они имеют отличный от антибактериальных препаратов механизм развития устойчивости, узко специфичны, способны к эрадикации биопленок и инфицированию патогенов с измененным фенотипом. В нашем обзоре мы пришли к выводу, что, невзирая на доказанную эффективность применения бактериофагов в отдельных исследованиях, методика находится на этапе изучения и ее нельзя масштабировать до отраслевого стандарта, требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: бактериофаги, хронический остеомиелит, биопленки, резистентность, бактериальные фенотипы.

Для цитирования: Зингис В.А., Кешишян Р.А., Шавырин И.А., Цибиков И.В., Чиников М.А., Копылов И.В. Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛ И ПЕДИАТР 2025; 70:(6): 29–35. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-29-35

This review analyzes scientific publications and presents current views on the use of bacteriophages for the treatment of infections localized in bone tissue, in particular, osteomyelitis (hereinafter referred to as OMT). The stages of the development of the infectious process, the features of bacterial invasion characteristic of bone tissue, and the mechanisms of protection of bacterial cells, which are the most common causative agents of OMT, are briefly considered. Protective mechanisms such as biofilm formation and the formation of new phenotypes inside microbial colonies significantly reduce the effectiveness of the immune system and antibacterial therapy. Long-term survival of pathogens leads to significant damage to surrounding tissues and loss of bone mass.

Bacteriophages are a unique therapeutic reserve, they have a different mechanism of resistance development from antibacterial drugs, are highly specific, capable of eradicating biofilms and infecting pathogens with an altered phenotype. In our review, we came to the conclusion that, despite the proven effectiveness of the use of bacteriophages in individual studies, the technique is at the stage of study and cannot be scaled up to the industry standard, further research is required.

Key words: bacteriophages, chronic osteomyelitis, biofilms, resistance, bacterial phenotypes.

For citation: Zingis V.A., Keshishyan R.A., Shavyrin I.A., Tsibikov I.V., Chinikov M.A., Kopylov I.V. Topical application of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(6): 29–35 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-29-35

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Зингис Валерия Александровна — врач-травматолог-ортопед Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; аспирант Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов им. Патрика Лумумбы; ORCID: 0009-0009-0888-844X
E-mail: miss.zingis@ya.ru

Кешишян Размик Арамович — д.м.н., проф. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, гл.н.с. кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патрика Лумумбы; ORCID: 0000-0003-3686-3708
Шавырин Илья Александрович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-1837-3249

Цибиков Илья Владимирович — врач травматолог-ортопед Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0009-0002-7929-9625
119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Чиников Максим Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патрика Лумумбы; ORCID: 0000-0002-1116-2529
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Копылов Илья Викторович — детский хирург Морозовской детской городской клинической больницы; ORCID: 0000-0001-9983-8660
119049, Москва, 4-й Добрининский пер., 1/9, стр. 21

Остеомиелит остается актуальной проблемой, является одним из заболеваний, трудно поддающихся лечению [1, 2]. Важно учитывать, что костная ткань имеет особенности строения и течения инфекционного процесса, которые осложняют проникновение антибактериальных препаратов, а также клеток и факторов иммунной системы к очагу воспаления [3–5]. Таким образом, кость является «идеальным» локусом для прикрепления, размножения микроорганизмов и формирования биопленок — колоний микроорганизмов с измененными фенотипами [6–10]. Такие факторы, как рост количества патогенов, устойчивых к антибактериальной терапии, особенности течения инфекционного процесса в костной ткани подчеркивают необходимость разработки новых методов лечения и способов доставки лекарственных средств в очаг воспаления [3, 5, 11–15]. Важно учитывать, что терапевтические средства должны быть высокоспецифичны, не способствовать развитию устойчивости к антимикробным препаратам [16, 17]. Бактериофаги соответствуют вышеперечисленным условиям [18–20]. Согласно доклиническим исследованиям, фаги способны разрушать биопленки, снижать дозу антибактериальных препаратов, необходимую для достижения эффективной концентрации [17, 21–23]. Эти результаты дают основание полагать, что потенциальный синергизм фаговой и антибактериальной терапии позволит повысить эффективность лечения инфекционных заболеваний [17–19, 24]. Вышеперечисленные факторы являются мотивацией для проведения исследований в области фаготерапии [16, 17, 25].

Бактериофаги были открыты в начале 20 века [16, 20]. Фаготерапия имела многообещающие перспективы [20, 23]. По данным отечественной литературы бактериофаги успешно применялись для лечения раневых и кишечных инфекций, в том числе для локализации вспышек холеры в 20 веке, например, во время Великой Отечественной Войны [17, 20]. После изобретения антибактериальных препаратов интерес к изучению фаготерапии постепенно угас, так как антибиотики более просты в изготовлении, применении и хранении, обладают широкой специфичностью и относительно дешевы [14, 16]. Несмотря на это в СССР были продолжены исследования этой темы, налажено промышленное производство препаратов бактериофагов [17]. В настоящий момент единственной страной, производящей бактериофаги в медицинских целях в промышленных масштабах, является Российская Федерация [16, 20].

На фоне глобализации проблемы антибиотикорезистентности возрождается интерес к исследованию потенциальной пользы применения фагов и как монотерапии, и в сочетании с антибиотиками [3, 18, 25]. Учитывая развитие генной инженерии, возможность производить синтетические бактериофаги с необходимыми свойствами и вносить изме-

нения в геном уже существующих видов бактериофагов, открываются новые перспективы для, казалось бы, закрытой темы фаготерапии [25]. В настоящее время все чаще появляются отдельные сообщения об эффективности применения бактериофагов у пациентов, инфицированных патогенами с множественной антибиотикоустойчивостью [21, 23].

Данный литературный обзор был написан на основании систематического анализа и обобщения современных научных данных об эффективности, безопасности, методологии применения и перспективах использования бактериофагов и фаговых продуктов в терапии остеомиелита. Для выявления релевантных публикаций был проведен комплексный поиск в следующих электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ScienceDirect, Google Scholar (для поиска «серой» литературы и актуальных препринтов). Поиск ограничивался публикациями на английском и русском языках, без строгих ограничений по дате публикации, но с акцентом на работы, опубликованные за последние 10 лет (2015–2025 гг.), для отражения наиболее современных подходов. Дополнительно проводился ручной поиск ссылок в найденных обзорных статьях и клинических случаях.

Особенности течения воспалительного процесса в костной ткани, обусловленного *Staphylococcus aureus*

Золотистый стафилококк — наиболее часто встречающийся возбудитель инфекционного процесса в костной ткани. Согласно данным различных исследований, он является причиной развития остеомиелита более чем в 50% случаев [1, 2, 8]. Существует множество известных факторов патогенности стафилококков — внутриклеточное персистирование, препятствие и резистентность к фагоцитозу, индуцированный лизис клеток, инактивация антимикробных пептидов, разрыв бета-лактамного кольца в составе антибиотиков, ингибиование систем комплемента, хемотаксис нейтрофилов, формирование биопленок и другие [3, 7, 14, 15]. Наиболее полный набор факторов встречается именно у золотистого стафилококка [2, 3]. Например, *St. aureus* образует каталазу, которая защищает бактерии от воздействия активных форм кислорода, так как разрушает перекись водорода, что делает возможным выживание бактерий в фагоцитах, эпителиальных клетках, остеоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках [3, 14]. Также поверхностные белки стафилококка напрямую взаимодействуют с остеокластами и остеобластами, активируя и ингибируя их соответственно [3, 4]. Способность к внутриклеточной персистенции способствует рецидиву инфекционного процесса. По данным различных источников, частота хронизации остеомиелита составляет от 20% до 65% [1–3].

Однако, особенности течения инфекционного процесса обусловлены не только факторами патогенности микроорганизма, но и строением костной ткани. Так, остеоциты лежат в трехмерной сети, в которой лакуны — пространства, содержащие тела остеоцитов — соединены каналцами, которые представлены цитоплазматическими отростками остеоцитов. Так называемая лакуноканаликулярная сеть образована клетками, выстилающими поверхность кости, остеоцитами и клетками костного мозга [4, 5]. Совокупность сообщающихся между собой каналцев и лакун является «идеальным» локусом для адгезии и размножения бактерий и образования биопленок [3, 6, 18]. Вероятно, что внутри лакуноканаликулярной сети невозможно достичь минимальной ингибирующей концентрации антибактериальных препаратов [11, 15].

В модели остеомиелита *in vivo* было задокументировано не только попадание золотистого стафилококка внутрь лакуноканаликулярной сети, но и передвижение бактерий внутри (несмотря на неподвижную природу *St. aureus* — предполагается, что это происходит посредством асимметричного бинарного деления) [4]. Стоит отметить, что длительное персистирование инфекционных агентов в костной ткани приводит к активации остеокластов, ингибированию остеобластов, индукции экспрессии цитокинов и, как следствие, к потере костной ткани [3, 4]. Факторы воспаления (IL-1, 6, 12) также способствуют разрушению костного матрикса и trabекул. Нарушение васкуляризации в связи с выраженной деструкцией окружающих тканей затрудняет попадание антибактериальных препаратов и факторов иммунной защиты в очаг воспаления [5, 11].

Но одна из главных причин формирования инфекционного очага и рецидивирования воспалительного процесса в костной ткани — биопленкообразование патогенов. Биопленки — микробные сообщества, встроенные во внеклеточную матрицу, продуцируемую патогенами, могут состоять из полисахаридов, липидов, белков и внеклеточной ДНК [6, 9, 10]. Состояние биопленки позволяет патогенам быть устойчивыми к лечению антибиотиками (бактерии внутри биопленки в 10–1000 раз устойчивее к антибиотикам) и воздействию факторов иммунной системы из-за структурной и метаболической гетерогенности, которая обусловлена одновременным существованием микробных клеток в различных состояниях, сочетающихся с активным синтезом межклеточного матрикса [15, 25].

Внутрибиопленочная среда характеризуется недостатком питательных веществ и кислорода, что приводит к возникновению так называемых «спящих» клеток — персистентов. Персистенты — клетки в состоянии сниженной метаболической активности, характеризующиеся повышенной устойчивостью к антибиотикам:

SCV — small colony variants — характерны колонии небольшого размера, медленный рост и обменные процессы (в частности, снижение выработки АТФ), сниженный мембранный потенциал (важно в контексте устойчивости к антибиотикам — может уменьшиться поступление внутрь клетки аминогликозидов), а также усиленное образование биопленки [14, 26];

VBNC — viable but non-culturable — метаболически наименее активны, не растут на питательных средах, возникают под действием антибиотиков, из всех фенотипов наиболее устойчивы [3, 25].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что лечение остеомиелита должно быть комбинированным и направленным не только на вне- и внутриклеточную активность бактерий, но и на формирование биопленок, а также диффузию через них и их деструкцию [18, 19, 21]. Одним из терапевтических резервов для разработки такого лечения могут стать бактериофаги [10, 16–18, 20, 23].

Свойства бактериофагов, достоинства и недостатки фаготерапии

Бактериофаги — вирусы бактерий, они являются одной из древнейших форм жизни на земле и возникли примерно в одно время с бактериями [7, 16]. В течение своей эволюции бактериофаги приспособились преодолевать механизмы защиты своих клеток-хозяев и, как следствие, показывают высокую бактерицидную активность. Но и бактерии также выработали механизмы защиты, блокирующие бактериофагов на различных этапах их действия [3, 14].

В норме множество видов бактериофагов присутствуют в организме человека, например, в кишечнике, и регулируют популяцию микробиома, убивая целевые патогенные бактерии, при этом не нанося вреда нормальной микрофлоре [10, 20]. Для транспорта внутри организма фаги используют механизм трансцитоза, который позволяет им мигрировать через слои клеток эпителия и способствует попаданию к месту локализации бактериального очага в организме [5, 11]. Также бактериофаги способны проникать через гематоэнцефалический барьер и попадать в инфицированную костную ткань [4, 18].

Из преимуществ бактериофагов хочется отметить их природное происхождение, отсутствие вреда для организма человека (они классифицированы FDA как «Generally Recognized As Safe»), высокую специфичность, размножение только в присутствии бактериального хозяина и самостоятельную элиминацию после уничтожения целевых клеток [16, 18, 24]. В процессе utilization фагов участвуют тканевые макрофаги. В некоторых исследованиях отмечалось, что при введении бактериофагов в очаг воспаления происходило снижение уровня провоспалительных цитокинов и инфильтрации лейкоцитов в окружающих тканях [21].

Очень важным преимуществом фагов является способность отдельных видов к разрушению биопленок [6, 9, 25]. На данном этапе не существует препаратов, обладающих таким свойством, хотя ведется большое количество исследований в этом направлении [25].

Существуют три категории ферментов бактериофагов, способных влиять на биопленку: ферменты, подвергающие гидролизу внеклеточные полимерные вещества биопленки; ферменты, разрушающие капсулу бактериальной клетки, и ферменты, разрушающие клеточную стенку бактерий [9, 10, 26]. Также существует по крайней мере один вид фага, производящий ДНКазу, что, вероятно, обеспечивает большую скорость продвижения по биопленке, так как в ее состав может входить внеклеточная ДНК [15, 26].

Исходя из результатов анализа доступной нам литературы, эффективность эрадикации биопленок с помощью фагов может быть значительной, особенно в случае, если направлять их не на среду, а на сами биопленки [6, 26]. Отдельное внимание уделено тому, что для полного разрушения биопленок требуется применение высоких доз бактериофагов, должны использоваться концентрации не менее 10^8 фагов/мл и даже более высокие дозировки [22, 26].

Хочется отметить, что существует искусственно синтезированный штамм стафилококкового фага, способный к эрадикации биопленок и обладающий широким спектром литической активности в отношении бактерий рода *Staphylococcus*. Данный штамм запатентован (RU 2565824 С1) и хранится в коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» под номером Ph-1312. Похожими свойствами обладает штамм бактериофага SA18, но он специфичен только для золотистого стафилококка. Он депонирован в Государственной Коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ — ОБОЛЕНСК) Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (ФБУН ГНЦ ПМБ) под регистрационным номером Ph 62.

Но есть также и отрицательные стороны применения бактериофагов. Так, высокая специфичность может быть не только плюсом, но и минусом [16, 17]. Определенный штамм бактериофага будет эффективен против узкого ряда микроорганизмов, и незначительная мутация в них в ходе развития инфекционного процесса может привести к неэффективности применяемого бактериофага [3, 14]. В случае, если возбудителями инфекции являются несколько видов бактерий, требуется применение фагового коктейля, в котором будут специфичные для каждого вида микроорганизмов бактериофаги [18, 23]. Существенным минусом является дороговизна и сложность производства, требующая использования методов генной и биоинженерии, а также неустойчивость препаратов при хранении [16, 22]. Стоит отметить, что при введении бактериофагов в организм развивается иммун-

ный ответ и, как следствие, выработка антител, инактивирующих бактериофаг, но по результатам ряда экспериментов было выяснено, что для достижения клинически значимого иммунного ответа требуется введение больших доз, чем нужно для фаготерапии [17].

Также нельзя не сказать о бюрократических сложностях, возникающих при попытке использовать бактериофаги в медицинских целях [16, 24]. Из-за узкой специфичности фагов невозможно разработать стандартизованный препарат, который будет подходить большинству пациентов. Зачастую требуется разработка индивидуального фагового коктейля для конкретного больного, и, соответственно, получение разрешения на его использование [18, 24]. Значит, необходима разработка упрощенных правил, которые позволили бы быстро решать вопрос о возможности применения персонализированного препарата. К сожалению, в нашей стране применение таких индивидуальных препаратов запрещено [16, 20].

Бактериофаги могут быть введены в организм любым из известных методов — местно или системно. В нашем обзоре мы уделяем внимание способам местного применения препаратов бактериофагов. В таблице 1 представлены результаты экспериментов на животных по применению бактериофагов для лечения остеомиелита.

В 2020 году было проведено экспериментальное исследование на мышах, в котором исследовалась эффективность монотерапии бактериофагами при хроническом 14-дневном остеомиелите, вызванном метициллин-резистентным *St. aureus* [26, 27]. Животные были разделены на две группы: контрольная — со стандартными методами лечения, и группа, в которой применялись только бактериофаги, использовалось системное и местное применение. В группе с фагами количество бактерий в кости уменьшилось на 99% по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов и меньшая деструкция костной ткани, не было выявлено развития устойчивости MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) к применяемым фагам. В таблице 2 представлены клинические примеры использования бактериофагов у людей с остеомиелитом.

Хотелось бы сказать о результатах комплексного лечения хронического остеомиелита с применением бактериофагов, выполненное нашими соотечественниками в 2013 году [17]. В исследовании участвовали 40 пациентов с хроническим остеомиелитом. Пациенты были разделены на три группы: первая группа получала комплексное лечение, включающее хирургическую санацию, антибиотики, введение специфического бактериофага и озонотерапию. Вторая группа получала только хирургическое лечение и антибиотики, а третья — только антибактериальную терапию. В первой группе положительный результат (купирование

инфекционно-воспалительного процесса) был достигнут у 82,4% пациентов, во второй группе — у 31,3%, а в третьей — у 14,2%. Это может свидетельствовать о высокой эффективности применения бактериофагов в совокупности с другими методами лечения.

В систематическом обзоре клинических случаев остеомиелита, для лечения которого использовалась фаготерапия как в моноварианте, так и в комбина-

ции с антибиотиками, общий показатель успеха лечения хронического остеомиелита составил 71% [18].

Заключение

Фаготерапия представляет собой уникальный терапевтический резерв для пациентов, страдающих от инфекций, вызванных патогенами с множественной антибиотикоустойчивостью, а также для больных

Таблица 1. Результаты экспериментов на животных по применению бактериофагов для лечения остеомиелита

Table 1. Results of animal experiments on the use of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis

Модель заболевания	Инфекционный агент	Модельное животное	Способ введения бактериофага	Результат лечения	Ссылка
Острый остеомиелит	<i>St. aureus</i>	Кролик	Инъекции в область поражения	Полное излечение	[23]
Хронический остеомиелит	<i>St. aureus</i>	Кролик	Инъекции в область поражения	Клиническое улучшение, подтвержденное гистологически	[23]
Хронический остеомиелит (множественная устойчивость к антибиотикам)	<i>St. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Собака	Инъекции в область поражения и внутривенные инъекции	Полное излечение, подтвержденное микробиологическим и лучевыми методами	[28]

Таблица 2. Клинические примеры использования бактериофагов у людей с остеомиелитом

Table 2. Clinical examples of the use of bacteriophages in people with osteomyelitis)

Заболевание	Возбудитель	Анамнез	Способ введения	Результат лечения
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы голени [23].	<i>Staphylococcus aureus</i>	Рецидив язвенных дефектов после хирургического лечения, неэффективность применения антибактериальных препаратов. В период лечения фагами не получала антибиотики .	Перорально -Интекстифаг и Страфилофаг Местно — Страфилофаг 10 мл на марлевой салфетке каждый день	Полное излечение на 18-ой неделе лечения, по данным рентгенографии голени в течение 2 лет после терапии рецидива остеомиелита нет.
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы стопы [23].	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> Все выявленные возбудители обнаружили множественную устойчивость к антибиотикам.	Незаживающая в течение нескольких месяцев диабетическая язва стопы, неэффективность антибактериального лечения. Рентгенография стопы выявила типичные признаки остеомиелита. В период лечения фагами не получал антибиотики.	Перорально Интекстифаг и Страфилофаг Местно Страфилофаг инъекция в область поражения 20 мл (фаг против <i>Burkholderia cepacia</i> не был найден)	Клиническое улучшение, через 6 недель наблюдалось значительное уменьшение площади раневой поверхности, по данным КТ стопы признаков остеомиелита не было выявлено. В течение года после терапии рецидива нет.
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы первого пальца стопы [21].	<i>Staphylococcus aureus</i>	Пациент в течение длительного времени получал терапию антибиотиками без выраженной положительной динамики, была угроза ампутации дистальной фаланги. В период лечения фагами не получал антибиотики .	Инъекция в область поражения Страфилофага 0,7 куб.см. один раз в неделю.	Полное излечение, закрытие раневой поверхности. По данным рентгенографии стопы, признаков остеомиелита нет. В течение трех лет после терапии признаков рецидива нет.

с рецидивирующими гнойными инфекциями, в частности, инфекциями костной ткани. Однако внедрение фаготерапии в клиническую практику сдерживается множеством факторов.

Необходима стандартизация фаговых препаратов, включая определение спектра их активности, стабильности и безопасности. Важным аспектом является также разработка эффективных методов доставки фагов к очагу инфекции, особенно в случае глубоко расположенных или труднодоступных поражений. Кроме того, необходимо преодолеть регуляторные барьеры, препятствующие широкому внедрению фаготерапии в клиническую практику. Разработка четких протоколов применения, основанных на принципах доказательной медицины, и получение разрешений от регулирующих органов являются ключевыми шагами в этом направлении.

Хотя бактериофаги не могут полностью заменить антибиотики, их потенциальный синергизм открывает многообещающие горизонты, а примеры успешного

излечения пациентов с помощью фаговой терапии впечатляют. Несмотря на доказанную эффективность бактериофагов в отдельных исследованиях, на данном этапе требуется более углубленное изучение их свойств и механизмов взаимодействия с колониями бактерий и биопленками. Таким образом, фаготерапия, как один из инновационных подходов к борьбе с инфекциями, нуждается в дальнейшем исследовании, чтобы полностью раскрыть свои возможности.

Повышение осведомленности врачей и пациентов о преимуществах и ограничениях фаготерапии также играет важную роль. Необходимо проводить образовательные программы и научные конференции для распространения информации о современных достижениях в области фаговой терапии и развеивания существующих мифов и предубеждений. Только комплексный подход, включающий научные исследования, стандартизацию препаратов и образовательные инициативы, позволит раскрыть весь потенциал фаготерапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Nasser A., Azimi T., Ostadmohammadi S., Shariati A., Asadollahi P., Soroush S. A comprehensive review of bacterial osteomyelitis with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog.* 2020; 148: 104431. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104431
2. Гришаев В.В., Шамсiev А.М. Современные представления о метафизарно-эпифизарном остеомиелите. Обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2021; 18(3): 149–156. [Grishaev V.V., Shamsiev A.M. Modern concepts of metaphyseal-epiphyseal osteomyelitis. Literature review. Khirurgiya Pozvonochnika (Spine Surgery). 2021; 18(3): 149–156 (in Russ.)] DOI: 10.14531/ss2021.3.149-156
3. Gimza B.D., Cassat J.E. Mechanisms of Antibiotic Failure During *Staphylococcus aureus*Osteomyelitis. *Front Immunol.* 2021; 12: 638085. DOI: 10.3389/fimmu.2021.638085
4. de Mesy Bentley K.L., Trombetta R., Nishitani K., Ito H., Giddings V.L., Kates S.L. Evidence of *Staphylococcus aureus* Deformation, Proliferation, and Migration in Canaliculi of Live Cortical Bone in Murine Models of Osteomyelitis. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(5): 985–990. DOI: 10.1002/jbmr.3055
5. Крупакин А.И., Дорохин А.И., Адрианова А.А. Роль микроциркуляции костной ткани в ее жизнедеятельности и репараторной регенерации. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(1): 12–17. [Krupakin A.I., Dorokhin A.I., Adrianova A.A. The role of bone tissue microcirculation in its vital activity and reparative regeneration. Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya (Regional Blood Circulation and Microcirculation). 2022; 21(1): 12–17 (in Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17
6. Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. Медицинское обозрение. 2021; 8: 29–32. [Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. Meditsinskoe Obozrenie (Medical Review). 2021; 8: 29–32 (in Russ.)] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-8-29-32
7. Литусов Н.В. Частная бактериология. Екатеринбург: УГМУ; 2017. 707 с. [Litusov N.V. Chastnaya bakteriologiya (Private Bacteriology). Yekaterinburg: UGMU; 2017. 707 p. (in Russ.)]
8. Zhang K., Bai Y.Z., Liu C., Wang Y., Zhang K., Wang L. et al. Composition of pathogenic microorganism in chronic osteomyelitis based on metagenomic sequencing and its application value in etiological diagnosis. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1): 313. DOI: 10.1186/s12866-023-03046-x
9. Сыпачева Н.А., Сакаева Э.Х. Биопленки: структура, этапы формирования и методы борьбы. Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. 2024;(1): 45–52. [Sypacheva N.A., Sakaeva E.Kh. Biofilms: structure, formation stages and control methods. Vestnik Permskogo Natsional'nogo Issledovatel'skogo Politekhnicheskogo Universiteta (Bulletin of Perm National Research Polytechnic University). 2024;(1): 45–52 (in Russ.)]
10. Дрюkker В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. 2012; 5(3): 45–52. [Dryukker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and their functioning in biofilms. Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya (Bulletin of Irkutsk State University. Series: Biology. Ecology). 2012; 5(3): 45–52 (in Russ.)]
11. Cobb L.H., McCabe E.M., Priddy L.B. Therapeutics and delivery vehicles for local treatment of osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2020; 38(10): 2091–2103. DOI: 10.1002/jor.24689
12. Huang Z.D., Zhang Z.J., Yang B., Wang W.Y., Zhang Y.Q., Liu J.H. Pathogenic detection by metagenomic next-generation sequencing in osteoarticular infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 471. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00471
13. Malandain D., Bemer P., Leroy A.G., Lombart E., Brochard J., Hamdad F. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1): 83.e1–83.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.017
14. Ellington J.K., Harris M., Hudson M.C., Webb L.X., Sherrertz R., Moon R.E. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: Implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2006; 24(1): 87–93. DOI: 10.1002/jor.20003

15. Jefferson K.K., Goldmann D.A., Pier G.B. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(6): 2467–2473. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2467-2473.2005
16. Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как лечебные средства: что мешает их применению в медицине. *Биохимия*. 2020; 85(11): 1587–1600. [Vlasov V.V., Tikunova N.V., Morozova V.V. Bacteriophages as therapeutic agents: what hinders their use in medicine. *Biochimia (Biochemistry)*. 2020; 85(11): 1587–1600 (in Russ.)]. DOI: 10.31857/S0320972520110068
17. Шевалаев Г.А., Ефремов И.М. Комплексное применение антибиотика, озона и фаготерапии для лечения пациентов с хроническим остеомиелитом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2013;(2): 104–114. [Shevalaev G.A., Efremov I.M. Complex application of antibiotic, ozone and phage therapy for treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Povolzhskii Region. Meditsinskie Nauki (University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences)*. 2013;(2): 104–114 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2013.0.2.104-114
18. Genevière J., McCallin S., Huttner A., Bassetti S., Esseiva C., Guery P. A systematic review of phage therapy applied to bone and joint infections: An analysis of success rates, treatment modalities and safety. *EFORT Open Rev*. 2021; 6(12): 1148–1156. DOI: 10.1302/2058-5241.6.210073
19. Akanda Z.Z., Taha M., Abdelbary H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. *J Orthop Res*. 2018; 36(4): 1051–1060. DOI: 10.1002/jor.23755
20. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймурданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических постоперационных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2002; 83(4): 256–260. [Khairullin I.N., Pozdeev O.K., Shaimurdanov R.Sh. Effectiveness of specific bacteriophages application in treatment and prevention of surgical postoperative infections. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal (Kazan Medical Journal)*. 2002; 83(4): 256–260 (in Russ.)]
21. Fish R., Kutter E., Bryan D., Wheat G., Kohler T., Townsend E. et al. Resolving Digital Staphylococcal Osteomyelitis Using Bacteriophage-A Case Report. *Antibiotics (Basel)*. 2018; 7(4): 87. DOI: 10.3390/antibiotics7040087
22. Kishor C., Mishra R.R., Saraf S.K., Kumar D., Kumar S., Singh W.N. Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model. *Indian J Med Res*. 2016; 143(1): 87–94. DOI: 10.4103/0971-5916.178615
23. Nadareishvili L., Hoyle N., Nakaidze N., Nizharadze D., Kuttateladze M., Balarishvili N. et al. Bacteriophage Therapy as a Potential Management Option for Surgical Wound Infections. *PHAGE (New Rochelle)*. 2020; 1(3): 123–135. DOI: 10.1089/phage.2020.0010
24. Amankwah S., Abdella K., Kassa T. Bacterial Biofilm Destruction: A Focused Review On The Recent Use of Phage-Based Strategies With Other Antibiofilm Agents. *Nanotechnol Sci Appl*. 2021; 14: 161–177. DOI: 10.2147/NSA.S325594
25. Брюсов П.Г., Лищук А.Н., Потапов В.А. Развитие концепции комплексного лечения постоперационного стерноМедиастинита. *Клиническая медицина*. 2022; 100(9–10): 45–50. [Briusov P.G., Lishchuk A.N., Potapov V.A. Development of the concept of complex treatment of postoperative sternomediastinitis. *Klinicheskaiia Meditsina (Clinical Medicine)*. 2022; 100(9–10): 45–50 (in Russ.)]
26. Gibb B.P., Hadjiargyrou M. Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *Bone Joint J*. 2021; 103-B(2): 234–244. DOI: 10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2
27. Hawkins C., Harper C., Jones B., Lang A., Laird T., Maddox T. et al. Case Report: Successful Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Osteomyelitis in a Dog Using Phage Therapy. *J Vet Intern Med*. 2022; 36(5): 1783–1787. DOI: 10.1111/jvim.16521

Поступила: 02.09.25

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов.: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Received on: 2025.09.02

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the research and publication of this article.

Conflict of interest. The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest related to the research and publication of this article.