



Особенности государственной регистрации и обеспечения качества лекарственных препаратов бактериофагов в Российской Федерации

Д.С. Давыдов^{1,✉}, Р.Л. Парфенюк¹, З.В. Дурманова¹, В.А. Меркулов^{1,2},
А.А. Мовсесянц¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, 127051, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация

✉ Давыдов Дмитрий Сергеевич; davydov@expmed.ru

Резюме

Разработка и внедрение новых лекарственных препаратов для медицинского применения на основе бактериофагов являются важным направлением сдерживания повсеместного распространения инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными микроорганизмами с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам. В современной мировой практике существуют два подхода к производству препаратов бактериофагов: системный с регулирующим участием государственных органов контроля и персонализированный.

Цель работы – проанализировать особенности нормативно-правового регулирования и различия методических подходов к производству и изготовлению лекарственных препаратов бактериофагов для медицинского применения в Российской Федерации и определить основные этапы комплексного подхода к разработке препаратов бактериофагов с учетом совершенствования государственных механизмов управления и контроля для обеспечения их качества, эффективности и безопасности. В статье рассмотрен опыт применения лечебных препаратов бактериофагов в странах Европы, США и в России, отмечены основные причины, приведшие к прекращению коммерческого производства бактериофагов за рубежом и одновременно успешному развитию фаготерапии и фагопрофилактики в Советском Союзе. В настоящее время Российская Федерация является единственным государством в мире, на территории которого официально внедрены фармакопейные стандарты качества препаратов бактериофагов.

В статье представлены преимущества и недостатки системного и персонализированного подходов к производству препаратов бактериофагов, проанализированы нормативные правовые документы, регулирующие производство, изготовление лекарственных препаратов в Российской Федерации. Отмечено, что, несмотря на актуальность применения персонализированного подхода к лечению и профилактике инфекционных заболеваний человека, правовые основания для персонализированного применения бактериофагов практически отсутствуют как в России, так и в других странах мира. Для осуществления государственного контроля и надзора за качеством изготовленных лечебно-профилактических препаратов бактериофагов в случае их применения в рамках персонализированного подхода были определены основные этапы порядка изготовления препаратов бактериофагов и контроля их качества.

Ключевые слова: биологические лекарственные препараты; бактериофаги; антибиотикорезистентность; национальная система биологической безопасности Российской Федерации; биологические угрозы; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП); антибиотикоустойчивые бактерии; лицензирование; фармакопейная статья

Для цитирования: Давыдов Д.С., Парфенюк Р.Л., Дурманова З.В., Меркулов В.А., Мовсесянц А.А. Особенности государственной регистрации и обеспечения качества лекарственных препаратов бактериофагов в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):181–193. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-431>

Characteristic aspects of marketing authorisation and quality assurance of bacteriophage medicinal products in the Russian Federation

D.S. Davydov^{1,✉}, R.L. Parfenyuk¹, Z.V. Durmanova¹, V.A. Merkulov^{1,2}, A.A. Movsesyants¹

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Dmitry S. Davydov; davydov@expmed.ru

Abstract

The development and introduction of new bacteriophage-based medicinal products for human use is an important mission aimed at curbing the spread of infectious diseases caused by multi-resistant pathogens. The current global practice offers two approaches to the production of bacteriophage preparations: a systemic one, with regulatory participation of state control bodies, and a personalised one.

The aim of the study was to analyse the legal and regulatory framework and differences of the mentioned methodological approaches to commercial and personalised production of bacteriophage medicinal products for human use in the Russian Federation and to identify the main stages for a comprehensive approach to the development of such medicinal products with the view of improving the state regulation and control intended to ensure the quality, efficacy, and safety. The article considers the experience of therapeutic bacteriophage use in Europe, the USA, and Russia, highlighting the main reasons for the termination of commercial bacteriophage production abroad and the success of phage therapy and prophylaxis development in the Soviet Union. Currently, the Russian Federation is the only state in the world that officially implements compendial quality standards for bacteriophage preparations. The article presents the advantages and disadvantages of the systemic and the personalised approaches to the production of bacteriophage preparations and analyses legal and regulatory documents governing it in the Russian Federation. The authors note that despite the relevance of personalised approaches to treatment and prevention of human infectious diseases, the legal grounds for the personalised use of bacteriophages are practically absent both in the Russian Federation and in other countries. To support the state control and supervision over the therapeutic and prophylactic bacteriophage preparations produced for the use in the framework of the personalised approach, the authors determined the main production and quality control stages for bacteriophage medicinal products.

Key words:

biologicals; bacteriophages; antimicrobial resistance; National System of Biological Safety of the Russian Federation; biological threats; healthcare-associated infection (HAI); antibiotic-resistant bacteria; marketing authorisation; pharmacopoeial monograph

For citation: Davydov D.S., Parfenyuk R.L., Durmanova Z.V., Merkulov V.A., Movsesyants A.A. Characteristic aspects of marketing authorisation and quality assurance of bacteriophage medicinal products in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2): 181–193. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-431>

Введение

Несмотря на сложную, постоянно меняющуюся эпидемическую ситуацию в разных регионах мира, на появление вспышек новых и возвращающихся инфекций и даже возникновение в 2020 г. мировой пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, одной из главных биологических угроз как на региональном, так и на мировом уровнях остается распространение устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к лекарственным препаратам (антибиотикорезистентность) и дезинфекционным средствам, а также связанные с этим рост эпидемической значимости условно-патогенных микроорганизмов, увеличение частоты инфекционных заболеваний у лиц с иммунодефицитными состояниями, распространение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эти факторы способствуют росту смертности и летальности, снижению доступности и эффективности медицинской помощи (в том числе высокотехнологичной), огромным человеческим и экономическим потерям.

Данная ситуация многократно отражена в декларациях, решениях и руководящих документах ВОЗ, обязательность борьбы с данными биологическими угрозами закреплена в документах стратегического планирования Российской Федерации, в том числе в Федеральном законе «О биологической безопасности в Российской Федерации»¹ и «Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу»². Принята Государственная стратегия предупреждения распространения устойчивости к противомикробным препаратам³. Данная стратегия в соответствии с подготовленным планом мероприятий в качестве одного из важных направлений рассматривает разработку

и создание новых биологических лекарственных препаратов, в том числе иммунобиологических и биотехнологических препаратов, отдельно выделяя производство бактериофагов [1].

Цель работы – проанализировать особенности нормативно-правового регулирования и различия методических подходов к производству и изготовлению лекарственных препаратов бактериофагов для медицинского применения в Российской Федерации и определить основные этапы комплексного подхода к разработке препаратов бактериофагов с учетом совершенствования государственных механизмов управления и контроля для обеспечения качества, эффективности и безопасности.

Опыт медицинского применения бактериофагов

Бактериофаги – это вирусы, повсеместно распространенные в большинстве известных типов биогеоценозов, которые являются симбионтами или специфическими патогенами различных прокариотических организмов, в том числе патогенных бактерий. Они относятся к более чем 10 различным крупным таксонам, общий объем их популяций в биосфере оценивается, по разным данным, примерно в 10^{30} – 10^{32} единиц⁴. Уже около 100 лет культуры бактериофагов применяются для производства лекарственных средств для медицинского применения в целях лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

После открытия бактериофагов в 1917 г. уже в 1919 г. они были внедрены в практику здравоохранения (табл. 1) [2–4].

Важно подчеркнуть 2 аспекта. Первое – применение бактериофагов не было индивидуальным, фагировали большие группы населения. Так, при сдерживании вспышек холеры в Индии, которые угрожали перерасти в масштабную эпидемию, были изготовлены сотни тысяч доз. Второе – использовались не продукты

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации».

² Основы государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (утв. Указом Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97).

³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 № 2539-р «О внесении изменений в распоряжения Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р и от 30 марта 2019 г. № 604-р».

⁴ Каттер Э, Сулаквелидзе А. Введение. В кн.: Каттер Э, Сулаквелидзе А, ред. Бактериофаги: биология и практическое применение. М.: Научный мир; 2012.

Таблица 1. Применение фаговой терапии в Европе, Индии и США в 1919–1932 гг.⁵

Table 1. Phage therapy in Europe, India, and the USA in 1919–1932⁵

Год начала применения <i>Year of the first use</i>	Заболевание (возбудитель) <i>Disease (causative agent)</i>	Страна <i>Country</i>
1919	Дизентерия (<i>Shigella</i> spp.) <i>Dysentery</i>	Франция <i>France</i>
1921	Фурункулез (<i>Staphylococcus</i> spp.) <i>Furunculosis</i>	Франция <i>France</i>
1922	Инфекционные поражения кожи (<i>Streptococcus</i> spp.) <i>Infectious skin lesions</i>	Франция <i>France</i>
1925	Чума (<i>Yersinia pestis</i>) <i>Plague</i>	Индия <i>India</i>
1931	Холера (<i>Vibrio cholerae</i>) <i>Cholera</i>	Индия <i>India</i>
1932	Менингит (<i>Staphylococcus</i> spp.) <i>Meningitis</i>	США <i>USA</i>

лабораторного изготовления, а коммерческие препараты. Уже к началу 1930-х гг. в США и во Франции выпускали более 10 торговых наименований препаратов бактериофагов (Ento-lysate, Colo-lysate, Staphylo-lysate, Bacté-coli-phage, Bacté-intesti-phage, Bacté-pyo-phage и другие)⁶. Успешным был и опыт применения бактериофагов в вооруженных силах США в военно-полевой медицине во время Второй мировой войны. Однако сразу после ее окончания практика медицинского применения бактериофагов в США и странах Европы, не вошедших в Организацию Варшавского договора, стала предметом крайне скептического отношения со стороны экспертного сообщества, вследствие чего коммерческое производство препаратов бактериофагов было прекращено. Причиной этого стала сложность производства и стандартизации лекарственных препаратов бактериофагов, неясная качественная и количественная характеристика активного компонента, а также явные успехи интенсивно развивавшейся индустрии производства химических антимикробных препаратов. В течение 1960–1980-х гг. в ФРГ и Франции осуществлялось спорадическое применение подобранных эмпирическим путем комбинаций литически активных бактериофагов при оказании персонализированной медицинской помощи, однако после начала распространения ВИЧ-инфекции ужесточившиеся противоэпидемические санитарные нормы поставили данную практику де-факто под запрет [5, 6].

В последние годы эта практика возобновляется в отдельных странах Европейского союза и также имеет характер персонализированного применения. До последнего времени, по разным данным, медицинскую помощь получали не более нескольких сотен пациентов в год [7].

В то же самое время в СССР существовала и развивалась ведущая научно-медицинская школа фаготерапии. В 1930–1940-е гг. разрабатывались методы и способы фагопрофилактики дизентерии и брюшного тифа, были получены бактериофаги против основных возбудителей хирургических инфекций: стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, протей, синегнойной палочки. Успешный опыт использования бактериофагов в хирургии при лечении гнойных инфекций и послеоперационных осложнений, а также купирование вспышек кишечных инфекций во время Великой Отечественной войны явились стимулом для углубленного изучения потенциала фаготерапии и фагопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний⁷.

Одним из преимуществ советских разработок было проведение исследований эффективности и безопасности препаратов бактериофагов на очень больших выборках пациентов. При фаготерапии и фагопрофилактике дизентерии и брюшного тифа в группы включали от 2835 до 38000 человек⁸. В 1960–1980-е гг. хорошие результаты были получены при массовом фагировании детей дизенте-

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Сутин ИА. Бактериофаги и их применение в медицинской практике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медгиз; 1958.

⁸ Там же.

рийным и коли-протейным бактериофагами, проведенном на базе детских больниц и дошкольных учреждений [8].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС)⁹ внесены 16 наименований лекарственных препаратов бактериофагов для медицинского применения отечественного производства (табл. 2).

Накопленный опыт клинического применения лечебно-профилактических бактериофагов в СССР и Российской Федерации стал основанием для включения в число показаний к медицинскому применению свыше 40 нозологических форм инфекционных заболеваний человека [9], в том числе:

- инфекции и заболевания желудочно-кишечного тракта (бактериальная дизентерия, сальмонеллез, гастроэнтероколит, холецистит, панкреатит, диспепсия, дисбактериоз кишечника) [10–12];
- воспалительные заболевания новорожденных и детей раннего возраста (гастроэнтероколит, дисбактериоз кишечника, омфалит, пемфигус, пиодермия, септицемия и септикопиемия различной локализации) [13–15];
- хирургические инфекции (нагноения ран, гнойные поражения кожи, ожоги, перитонит, плеврит, мастит, остеомиелит, фурункулез, карбункулы, гидроаденит, панариций, парапроктит, бурсит, абсцесс, флегмона) [16–22];
- урогенитальные инфекции (цистит, пиелонефрит, уретрит, эндометрит, вульвит, бартолинит, кольпит, сальпингоофорит) [23–27];
- гнойно-воспалительные заболевания уха, горла, носа, пазух носа, ротовой полости, глотки, гортани, бронхов, легких и плевры (озена, склерома, отит, ангина, фарингит, ларингит, стоматит, пародонтит, гайморит, фронтит, бронхит, пневмония, плеврит) [28–32];
- посттравматический конъюнктивит, кератоконъюнктивит, гнойная язва роговицы и иридоциклит [33];
- внутрибольничные инфекции [34, 35].

К патогенным микроорганизмам, в отношении которых доказана высокая антимикробная активность бактериофагов, входящих в состав лекарственных препаратов, относятся возбу-

дители инфекционных заболеваний человека, обладающие множественной лекарственной устойчивостью.

Возможные подходы к выпуску лекарственных препаратов бактериофагов для медицинского применения

В настоящее время применяют два основных подхода к получению препаратов бактериофагов. Первый – это разработка комбинаций большого количества литических фагов, активных в отношении широкого спектра эпидемиологически актуальных групп возбудителей. Данный системный подход практикуется в настоящее время для лекарственных препаратов, внесенных в Государственный реестр лекарственных средств. Эту группу препаратов характеризует производство в условиях соблюдения правил надлежащей производственной практики организацией-производителем, имеющей лицензию на производство лекарственных средств. Этот вид деятельности урегулирован Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ¹⁰. Лицензирование деятельности по производству лекарственных средств предусмотрено требованиями пункта 16 части 1 статьи 12 Федерального закона Российской Федерации № 99-ФЗ¹¹.

Второй подход заключается в том, что к выделенному возбудителю в каждом клиническом случае подбираются активные фаги. В большинстве случаев в состав готового препарата входит одна монокультура бактериофага. Источником выбора бактериофагов являются фонды официальных коллекций [36]. Данный способ является элементом персонализированной медицины и предусматривает изготовление готовой лекарственной формы в медицинской организации, что является составной частью фармацевтической деятельности¹², лицензирование которой предусмотрено на основании требований пункта 47 части 1 статьи 12 Федерального закона Российской Федерации № 99-ФЗ¹³. Таким образом, медицинская организация обязана иметь лицензию на фармацевтическую деятельность, на нее возлагается необходимость формирования фармацевтической системы качества при изготовлении лекарственного препарата.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹¹ Федеральный закон Российской Федерации от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».

¹² Постановление Правительства Российской Федерации от 22.12.2011 № 1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности».

¹³ Федеральный закон Российской Федерации от 04.05.2011 № 99-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «О лицензировании отдельных видов деятельности».

Таблица 2. Перечень лекарственных препаратов бактериофагов, зарегистрированных на территории Российской Федерации
Table 2. Bacteriophage medicinal products registered in the Russian Federation

№ п/п Item No.	Торговое наименование лекарственного препарата, форма выпуска <i>Trade name of the medicinal product, dosage form</i>	Специфическая направленность <i>Specific target</i>
1	Бактериофаг дизентерийный поливалентный, раствор для приема внутрь и ректального введения <i>Polyvalent dysentery bacteriophage, oral and rectal solution</i>	<i>Shigella flexneri</i> (серовары (<i>serovars</i>) 1, 2, 3, 4, 6), <i>S. sonnei</i>
2	Бактериофаг дизентерийный поливалентный, таблетки <i>Polyvalent dysentery bacteriophage, tablets</i>	<i>Shigella flexneri</i> (серовары (<i>serovars</i>) 1, 2, 3, 4, 6), <i>S. sonnei</i>
3	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Purified klebsiella pneumoniae bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
4	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Purified polyvalent klebsiella bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>K. rhinoscleromatis</i>
5	Бактериофаг коли, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>E. coli bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Escherichia coli</i>
6	Бактериофаг колипротейный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Coli-proteic bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>
7	Бактериофаг протейный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Proteic bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>
8	Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный), раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Pseudomonas aeruginosa (pyocyanic bacillus) bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E, раствор для приема внутрь и ректального введения <i>Salmonella bacteriophage (groups A, B, C, D, E), oral and topical solution</i>	<i>Salmonella paratyphi A</i> , <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i> , <i>S. newport</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. anatum</i> , <i>S. newlands</i>
10	Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E, таблетки <i>Salmonella bacteriophage (groups A, B, C, D, E), tablets</i>	<i>Salmonella paratyphi A</i> , <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i> , <i>S. newport</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. anatum</i> , <i>S. newlands</i>
11	Бактериофаг стафилококковый, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Staphylococcal bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и другие виды коагулазонегативных стафилококков (<i>and other species of coagulase-negative staphylococci</i>))
12	Бактериофаг стрептококковый, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Streptococcal bacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Streptococcus</i> spp. (в том числе (<i>including</i>) <i>Enterococcus</i> spp.)
13	Пиобактериофаг поливалентный очищенный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Purified polyvalent pyobacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
14	Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Sextaphage®</i> , <i>polyvalent pyobacteriophage, oral and topical solution</i>	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
15	Пиофаг®, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения <i>Pyophage®</i> , <i>oral and topical solution</i>	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>
16	Интестифаг®, раствор для приема внутрь и ректального введения <i>Intestiphage®</i> , <i>oral and rectal solution</i>	<i>S. flexneri</i> (серовары (<i>serovars</i>) 1, 2, 3, 4, 6), <i>S. sonnei</i> , <i>S. paratyphi A</i> , <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> и <i>P. vulgaris</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>

Преимущества системного подхода:

- стандартность;
- наличие формализованных требований к качеству препарата;
- возможность быстрого начала приема препарата при появлении симптомов инфекционного заболевания.

Недостатками системного подхода являются:

- высокие требования к условиям производства (GMP);
- высокая стоимость производства;
- существующая вероятность недостаточной эффективности по причине неоднородности популяционной структуры соответствующих возбудителей в различных регионах.

Преимущества персонализированного подхода:

- высокая эффективность;
- принципиально меньшие затраты для организации, разрабатывающей такие препараты и предоставляющей такую услугу, по сравнению с коммерческим производством.

Недостатки более существенны. К ним относятся:

- отсутствие механизмов объективного контроля/надзора эффективности и безопасности при индивидуальном применении бактериофагов в рамках медицинской деятельности;
- отсутствие стандартов контроля и надзора за соблюдением требований к условиям производств по причине отсутствия формализованных требований к условиям «клинического» или «госпитального» производства;
- отсутствие согласованного порядка пополнения коллекционных фондов и их использования при выпуске препаратов;
- повышенные риски в области безопасности продукта;
- длительность процедуры подбора литически активных вариантов бактериофага, т.е. от момента выявления возбудителя до начала приема препарата и дальнейшей оценки его эффективности проходит значительное количество дней и даже недель;
- значительно бóльшая стоимость курса лечения для пациентов (по сравнению с использованием готовых лекарственных препаратов).

Трудности нормативного правового регулирования обращения лекарственных препаратов бактериофагов

Как и все вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека, про-

никающие в органы, ткани организма человека, применяемые для диагностики или лечения заболевания, бактериофаги должны быть отнесены к лекарственным средствам. Действующая редакция Федерального закона № 61-ФЗ¹⁴ позволяет разделить препараты бактериофагов на две группы: согласно части 5 статьи 13 это готовые лекарственные формы, подлежащие внесению в ГРЛС, и препараты, не подлежащие государственной регистрации, но только в том случае, если они относятся к лекарственным препаратам, изготовленным аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, которые имеют лицензию на фармацевтическую деятельность, по рецептам на лекарственные препараты и требованиям медицинских организаций.

Федеральный закон устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении.

Отмеченные выше недостатки системного подхода к производству препаратов бактериофагов снижают терапевтическую эффективность лекарственного средства, когда речь идет об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Видовое разнообразие возбудителей ИСМП (к отдельным патогенам нет зарегистрированного препарата бактериофага), ограничение способов введения в организм больного (пероральный и ректальный), формирование фагоустойчивости у возбудителей ИСМП при длительной терапии наглядно демонстрируют необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов, у которых фаготерапия является единственной возможностью остановить инфекционный процесс [37, 38].

Однако, несмотря на очевидную актуальность задачи по расширению применения бактериофагов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний человека посредством персонализации применения лекарственных форм, порядок подтверждения эффективности и безопасности изготавливаемого для индивидуального применения лекарственного средства (медицинского продукта), нормативные правовые основания в настоящее время практически отсутствуют как в Российской Федерации, так и в других странах мира.

В качестве единственного правового основания для персонализированного применения бактериофагов в отдельных странах (США, Индия, Бельгия, Польша, ФРГ, Франция, Грузия) рассматривают Хельсинкскую декларацию

¹⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Всемирной медицинской ассоциации, определяющую основы этических принципов деятельности врачей¹⁵. Статья 37 Хельсинкской декларации предполагает возможность применения в индивидуальном порядке средств и (или) методов с недоказанной эффективностью при наличии согласия пациента в случаях угрозы жизни и недостаточности иных средств и методов. На основании этого сформулирована концепция «терапии милосердия», которая предусматривает расширенный доступ пациентов к экспериментальным препаратам, в наибольшей степени – к биологическим препаратам [39–42]. Условиям такого применения являются:

- все этапы проводятся в рамках государственного контроля (надзора);
- требуется официальная процедура депонирования производственных и контрольных штаммов и фаговых культур;
- все штаммы бактериофагов регистрируются в стране их применения;
- полная характеристика каждого штамма;
- процедуры ведения мастер-банка и системы посевной культуры оцениваются регуляторными органами на соответствие требованиям надлежащей практики;
- итоговое производство активного компонента готового препарата или фармацевтической субстанции («медицинского продукта») осуществляется в строгом соответствии с утвержденными регулятором процедурами;
- вся номенклатура медицинских продуктов проходит контроль качества по фармакопейным методикам по всем показателям спецификации в независимой аккредитованной лаборатории;

- активный компонент или фармацевтическая субстанция допускается регулятором к применению в условиях стационара только на основании результатов оценки соответствия на всех этапах контроля, от посевной культуры до расфасованной продукции, передаваемой для индивидуального применения пациентом в условиях стационара;
- изготовление готовых лекарственных форм и их применение также осуществляются только в соответствии с утвержденными и одобренными регулятором протоколами.

Российская Федерация является единственным государством в мире, на территории которого официально внедрены фармакопейные стандарты качества препаратов бактериофагов.

В 2018 г. в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ) включены общая фармакопейная статья ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги¹⁶ и 12 монографий (фармакопейных статей) на отдельные бактериофаги различных МНН, которые утверждены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержат описание основных этапов технологического процесса, перечень показателей качества и методов контроля качества конкретных лекарственных форм, описание биологических, микробиологических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях производства и проведения оценки качества готовых лекарственных форм штаммам патогенных микроорганизмов¹⁷.

Также на территорию стран Евразийского экономического союза распространяется действие

¹⁵ <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

¹⁶ Общая фармакопейная статья 1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹⁷ Фармакопейная статья 3.3.1.0063.18 Бактериофаг бактерий дизентерии поливалентный, раствор для приема внутрь и ректального введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0064.18 Бактериофаг бактерий клебсиелл поливалентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0065.18 Бактериофаг бактерий протей, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0066.18 Бактериофаг бактерий брюшного тифа, таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0078.18 Бактериофаг бактерий кишечной палочки монокомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0079.18 Бактериофаг бактерий кишечной палочки + протей поликомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0080.18 Бактериофаг бактерий синегнойной палочки монокомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0081.18 Бактериофаг бактерий стафилококка монокомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0082.18 Бактериофаг бактерий стрептококка монокомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0083.18 Бактериофаг бактерий стафилококка + стрептококка + протей + синегнойной палочки + клебсиеллы пневмонии + кишечной палочки поликомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного

Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89) в части 18 «Производство, качество, доклинические, клинические исследования лечебно-профилактических препаратов бактериофагов»¹⁸.

Заключение

Недостаточность нормативного правового регулирования не позволяет в полной мере осуществлять государственный контроль и надзор за качеством изготовленных лечебно-профилактических препаратов бактериофагов в случае их применения в рамках персонализированного подхода, а также затрудняет деятельность медицинских организаций по формированию внутренней системы управления качеством при изготовлении препаратов бактериофагов. Дополнительным сложным обстоятельством является то, что Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» не оговариваются правила доклинических и клинических исследований лекарственных средств, предназначенных для изготовления непосредственно в аптечной организации.

В настоящее время практически отсутствуют данные, позволяющие оценить эффективность и безопасность изготовленных лекарственных препаратов бактериофагов, в отличие от препаратов промышленного производства. В связи с объективной необходимостью проведения государственной регистрации и экспертизы

качества препаратов бактериофагов в рамках межведомственного взаимодействия требуется разработка порядка изготовления препаратов бактериофагов и контроля их качества, которая предусматривала бы:

- порядок ведения систем посевных культур с обеспечением требований надлежащих практик;
- правила регистрации действующих веществ, предназначенных для производства, изготовления лекарственных препаратов;
- лицензирование медицинских организаций, осуществляющих изготовление препаратов бактериофагов в рамках отдельных структурных подразделений (производственных аптек);
- внедрение процедур оценки качества готовых лекарственных форм по показателям, предусмотренным фармакопейными требованиями;
- порядок изменения состава действующих веществ готовой лекарственной формы (при необходимости), в том числе процедуры быстрого и эффективного согласования таких изменений.

Эффективность, безопасность и качество изготовленных лекарственных препаратов бактериофагов должны обеспечиваться в процессе государственной регистрации всех компонентов, необходимых для их производства, при соблюдении всех правил их изготовления, с последующими контрольными/надзорными мероприятиями в области их обращения.

Литература/References

1. Давыдов ДС. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):50–6.
Davydov DS. National Strategy of the Russian Federation for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance: challenges and prospects of controlling one of the global biological threats of the 21st century. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):50–6 (In Russ.).
2. Summers WC. *Félix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*. New Haven, Conn: Yale University Press; 1999.
3. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA*. 1934;23:1769–939.
4. Krueger AP, Scribner EJ. Bacteriophage therapy. II. The bacteriophage: its nature and its therapeutic use. *JAMA*. 1941;19:2160–277.
5. Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1999;47(5):267–74.

применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0084.18 Бактериофаг бактерий стафилококка + энтерококка + стрептококка + синегнойной палочки + клебсиелл + кишечной палочки + протей поликомпонентный, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

Фармакопейная статья 3.3.1.0085.18 Бактериофаг бактерий шигелл + сальмонелл + кишечной палочки + протей + энтерококка + стафилококка + синегнойной палочки поликомпонентный, раствор для приема внутрь и ректального введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

¹⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

6. Górski A, Borysowski J, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B. Bacteriophages in medicine. In: McGrath S, van Sinderen D, eds. *Bacteriophage: Genetics and Molecular Biology*. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2007. P. 125–58.
7. Власов ВВ, Тикунова НВ, Морозова ВВ. Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине. *Биохимия*. 2020;85(11):1587–600.
Vlasov VV, Tikunova NV, Morozova VV. Bacteriophages as therapeutic preparations: what restricts their application in medicine. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(11):1350–61 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/S0006297920110061>
8. Алешкин АВ, Алешкин ВА, Афанасьев СС, Галимзянов ХМ, Рубальский ОВ, Теплый ДЛ и др. Бактериофаги в инфекционной патологии. Часть II: Современная история исследований фагопрофилактики и фаготерапии кишечных инфекций. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(3):8–17.
Aleshkin AV, Aleshkin VA, Afanasiev SS, Galimzyanov KhM, Rubalsky OV, Teplyi DL, et al. Bacteriophages in infectious pathology. Part II: The modern history of studies of phagoprevention and phagotherapy of intestinal infections. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;11(3):8–17 (In Russ.).
9. Красильников ИВ, Лыско КА, Отрашевская ЕВ, Лобастова АК. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2011;26(2-2):33–7.
Krasilnikov IV, Lysko KA, Otrashkevskaya EV, Lobastova AK. Bacteriophage based preparations: a brief survey of current state and future development. *The Siberian Medical Journal*. 2011;26(2):33–7 (In Russ.).
10. Субботин АВ, Функнер ЕВ, Урман МГ. Применение Секстафага в комплексной антибактериальной терапии инфицированного панкреонекроза. В кн.: *Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование»*. Пермь; 2006. С. 191–7.
Subbotin AV, Funkner EV, Urman MG. The use of Sextaphage in complex antibiotic therapy of infected pancreatic necrosis. In: *Materials of the International Scientific and Practical Conference "Health and Education"*. Perm; 2006. P. 191–7 (In Russ.).
11. Акимкин ВГ, Дарбеева ОС, Колков ВФ. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. *Клиническая практика*. 2010;(4):48–54.
Akimkin VG, Darbeeva OS, Kolkov VF. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects. *Journal of Clinical Practice*. 2010;(4):48–54 (In Russ.).
12. Сигарева ЛП., Бунтовская АС. Перспективы применения бактериофагов для профилактики дисбактериоза. В кн.: *II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации»*. СПб; 2018. С. 331–4.
Sigareva LP, Buntovskaya AS. Prospects for the use of bacteriophages for the prevention of dysbiosis. In: *II All-Russian scientific-practical conference with international participation "National healthcare innovations"*. Saint Petersburg; 2018. P. 331–4 (In Russ.).
13. Балянова ЕГ, Бойков СА, Картавцева АВ, Шатохина НС. Комплексное лечение бронхообструктивных заболеваний у детей младшего возраста с использованием бактериофагов. В кн.: *Науки о человеке. Сборник статей по материалам четвертого конгресса молодых ученых и специалистов*, Огородова ЛМ, Капилевич ЛВ, ред. Томск: СГМУ; 2003. С. 61.
Balyanova EG, Boikov SA, Kartavtseva AV, Shatokhina AV. Comprehensive treatment of airflow obstruction diseases in young children using bacteriophages. In: *Human Sciences. Collection of articles by young scientists and specialists*, Ogorodova LM, Kapilevich LV, eds. Tomsk: SGMU; 2003. P. 61 (In Russ.).
14. АслановБИ, Любимова АВ, Зуева ЛП, Малашенко АА, Шаляпина НА, Рубин ГВ. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных. *Медицинский альманах*. 2015;(5):115–8.
Aslanov BI, Lyubimova AV, Zueva LP, Malashenko AA, Shalyapina NA, Rubin GV. Bacteriophages for stopping the breakout of infection caused by *Staphylococcus aureus* in resuscitation ward for the newborn. *Medical Almanac*. 2015;(5):115–8 (In Russ.).
15. Хавкин АИ, Алешкин АВ, Зейгарник МВ. Перспективы фаготерапии при болезнях органов пищеварения у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):82–90.
Khavkin AI, Aleshkin AV, Zeigarnik MV. Potential of phage therapy in digestive diseases in children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2018;13(4):82–90 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-82-90>
16. Брюсов ПГ, Зубрицкий ВФ, Исламов РН, Низовой АВ, Фоминых ЕМ. Фагопрофилактика и фаготерапия хирургических инфекций. *Военно-медицинский журнал*. 2011;332(4):34–9.
Bryusov PG, Zubritsky VF, Islamov RN, Nizovoy AV, Fominykh EM. Phagoprophylaxis and bacteriophage treatment of surgical infections. *Military Medical Journal*. 2011;332(4):34–9 (In Russ.).
17. Габриэлян НИ, Горская ЕМ, Цирульникова ОМ. Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(1):106–13.
Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Tsurulnikova OM. Possibilities of bacteriophages application in surgery and transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012;14(1):106–13 (In Russ.).
18. Самохин АГ, Фёдоров ЕА, Козлова ЮН, Тикунова НВ, Павлов ВВ, Морозова ВВ, Кретьен СО. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6):209.
Samokhin AG, Fedorov EA, Kozlova YN, Tikunova NV, Pavlov VV, Morozova VV, Kreten SO. Application of the lytic bacteriophages during surgical treatment

- of the periprosthetic infection of the hip joint endoprosthesis (pilot study). *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2016;(6):209 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/spno.25851>
19. Кожарская ГВ. Применение синегнойного бактериофага при лечении гнойного осложнения после абдоминопластики. *Инфекция и иммунитет*. 2017;5:781.
Kozharskaya GV. The use of pseudomonas bacteriophage in the treatment of purulent complications after abdominoplasty. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;5:781 (In Russ.).
 20. Бесчастнов ВВ, Леонтьев АЕ, Рябков МГ, Юданова ТН, Кичин ВВ, Павленко ИВ и др. Использование бактериофагов для профилактики инфекций области хирургического вмешательства при свободной кожной пластике. *МедиАль*. 2019;(1):19–21.
Beschastnov VV, Leontiev AE, Ryabkov MG, Yudanova TN, Kichin VV, Pavlenko IV, et al. The use of bacteriophages for prevention of infections in the surgical area at free skin grafting. *MediAl*. 2019;(1):19–21 (In Russ.).
 21. Леонтьев АЕ, Павленко ИВ, Ковалишена ОВ, Саперкин НВ, Тулупов АА, Бесчастнов ВВ. Применение фаготерапии в лечении ожоговых больных. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(3):95–104.
Leontyev AE, Pavlenko IV, Kovalishena OV, Saperkin NV, Tulupov AA, Beschastnov VV. Application of phagotherapy in the treatment of burn patients (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(3):95–104 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.12>
 22. Бесчастнов ВВ, Юданова ТН, Бегун СМ, Лузан АС, Широкова ИЮ, Белянина НА и др. Использование гидрогелевых раневых покрытий в комбинации с бактериофагами. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):279–84.
Beschastnov VV, Yudanova TN, Begun SM, Luzan AS, Shirokova IYu, Belyanina NA, et al. Application of hydrogel wound dressings combined with bacteriophages. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(3):279–84 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284>
 23. Ворошилова НН, Алферова ЭВ, Дарбеева ОС, Майская ЛМ, Перепанова ТС, Лазарева ЕБ и др. Изучение клинической эффективности препарата бактериофага энтеробактер поливалентного очищенного. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010;(2):31–3.
Voroshilova NN, Alferova EV, Darbeeva OS, Mayskaya LM, Perepanova TS, Lazareva EB, et al. Study of the clinical efficacy of the purified polyvalent Enterobacter bacteriophage preparation. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(2):31–3 (In Russ.).
 24. Степанова НР, Геворкян МА. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет*. 2015;(9):10–4.
Stepanova NR, Gevorkyan MA. Bacteriophages: application in obstetrics and gynecology. *Medical Council*. 2015;(9):10–4 (In Russ.).
 25. Перепанова ТС, Малова ЮА, Толордава ЭР, Круглов АН. Профилактика и терапия препаратами бактериофагов инфекций мочевых путей. В кн.: *Материалы Четвертой научно-практической конференции с международным участием «БАКТЕРИОФАГИ: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности» к 70-летию профессора В.А. Алешкина*. М.; 2018. С. 57.
Perepanova TS, Malova YuA, Tolordava ER, Kruglov AN. Bacteriophage prevention and therapy of urinary tract infections. In: *Fourth International Scientific Conference "BACTERIOPHAGES: Theoretical and Practical Aspects of Their Application in Medicine, Veterinary and Food" to the 70th Anniversary of professor V.A. Aleshkin*. Moscow; 2018. P. 57 (In Russ.).
 26. Васильев АО, Зайцев АВ, Калинина НА, Ширяев АА, Ким ЮА, Пушкарь ДЮ. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. *Consilium medicum*. 2019;21(7):38–41.
Vasilyev AO, Zaitsev AV, Kalinina NA, Shiriaev AA, Kim YuA, Pushkar DYU. Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections. *Consilium medicum*. 2019;21(7):38–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20751753.2019.7.190511>
 27. Зефирова ТП, Алёшкин АВ. Вирусная польза. Бактериофаги и профилактическая медицина. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(4):125–30.
Zefirova TP, Aleshkin AV. Viral benefits. Bacteriophages and preventive medicine. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2019;(4):125–30 (In Russ.).
 28. Хараева ЗФ, Блиева ЛЗ, Шорова ДХ, Эльмурзаева ДА, Накова ЛВ. Антибиотикочувствительность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных у бактерионосителей и результаты применения препаратов бактериофагов для санации носоглотки. *Успехи современной науки и образования*. 2016;8(12):104–6.
Kharaeva ZF, Bliева LZ, Shorova DKh, Elmurzaeva JA, Nakova LV. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bacteria carriers and the results of the use of bacteriophage for rehabilitation of the nasopharynx. *Success of Modern Science and Education*. 2016;8(12):104–6 (In Russ.).
 29. Дмитриева НА, Мишина АВ. Перспектива применения бактериофагов у пациентов клиники стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. *Стоматология*. 2018;97(6-2):33.
Dmitrieva NA, Mishina AV. Prospects for the use of bacteriophages in patients of the dental and maxillofacial surgery clinic. *Dentistry*. 2018;97(6-2):33 (In Russ.).
 30. Рязанцев СВ, Шахов АВ, Абдулкеримов ХТ. Роль и место бактериофагов в современной оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2019;(8):72–5.
Ryazantsev SV, Shakhov AV, Abdulkirimov KhT. The role and place of bacteriophages in modern otorhinolaryngology. *Medical Council*. 2019;(8):72–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-72-75>

31. Ганненко АС, Мирошниченко ВВ, Масимов А. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(1):64–9.
Gannenکو AS, Miroshnichenko VV, Masimov A. Application of bacteriophages in inflammatory periodontal disease treatment. *Actual Problems in Dentistry*. 2020;16(1):64–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69>
32. Талыбова ДХ, Новрузова МС, Байрамова РС, Алиева ХМ. Использование стафилококкового бактериофага при лечении хронического отита. *Медицинские новости*. 2020;(5):61–3.
Talibova JKh, Novruzova MS, Bayramova RS, Aliyeva KhM. Use of staphylococcal bacteriophage in the treatment of chronic otitis. *Meditinskije novosti*. 2020;(5):61–3 (In Russ.).
33. Серезжин ИН, Даутова ЗА, Никова ГА, Фаттахов ВТ. Первые результаты применения поливалентного в профилактике раневой инфекции глаза. В кн.: *Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии»*. Уфа; 1996. С. 24.
Seryezhin IN, Dautova ZA, Nikova GA, Fattakhov VT. The first results of the use of polyvalent polybacteriophage in the prevention of eye wound infection. In: *Proceedings of the scientific and practical conference "Vital Problems of Ophthalmology"*. Ufa; 1996. P. 24 (In Russ.).
34. Асланов БИ, Любимова АВ, Зуева ЛП. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2019;11(1):65–70.
Aslanov BI, Lubimova AV, Zueva LP. Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks. *Journal Infectology*. 2019;11(1):65–70 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70>
35. Куракин ЭС. Применение бактериофага в профилактике и лечении госпитального шигеллеза. *Инфекция и иммунитет*. 2017;(5):724.
Kurakin ES. The use of the Shigella bacteriophage in the prevention and treatment of hospital-acquired shigellosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;(5):724 (In Russ.).
36. Pirnay JP, De Vos D, Verbeken G, Merabishvili M, Chianishvili N, Vanechoutte M., et al. The phage therapy paradigm: prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharm Res*. 2011;28(4):934–37.
<https://doi.org/10.1007/s11095-010-0313-5>
37. Алешкин АВ, Селькова ЕП, Ершова ОН, Савин ИА, Шкода АС, Бочкарева СС и др. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(2):66–74.
Aleshkin AV, Sel'kova EP, Ershova ON, Savin IA, Shkoda AS, Bochkareva SS, et al. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(2):66–74 (In Russ.).
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74>
38. Киселева ИА, Алешкин АВ, Ершова ОН, Воложанцев НВ, Светоч ЭА, Новикова ЛИ, Бочкарева СС. Бактериофаги в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: пути повышения эффективности. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(3):44.
Kiseleva IA, Aleshkin AV, Ershova ON, Volozhantsev NV, Svetoch EA, Novikova LI, Bochkareva SS. Bacteriophages in the prevention of healthcare-associated infections: ways to increase the effectiveness. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016;6(3):44 (In Russ.).
39. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current state of compassionate phage therapy. *Viruses*. 2019;11(4):343.
<https://doi.org/10.3390/v11040343>
40. Slater JE, Menzies SL, Bridgewater J, Mosquera A, Zinderman CE, Ou AC, et al. The US Food and Drug Administration review of the safety and effectiveness of nonstandardized allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1014–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.066>
41. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyzewski Z. Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017;74(2):277–83.
<https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>
42. Ландышев НН, Воронько ЯГ, Тимошина ОЮ, Суслина СН, Акимкин ВГ, Мирошников КА. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(5):259–66.
Landyshev NN, Voronko YG, Timoshina OYu, Suslina SN, Akimkin VG, Miroshnikov KA. A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration. *Problems of Virology*. 2020;65(5):259–66 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Д.С. Давыдов** – дизайн статьи, обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **Р.Л. Парфенюк, З.В. Дурманова** – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; **В.А. Меркулов** – консультативная помощь в анализе результатов, окончательное утверждение версии

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **D.S. Davydov** designed the article, processed and analysed literature data, and wrote the text of the manuscript. **R.L. Parfenyuk** and **Z.V. Durmanova** analysed literature data and edited the text of the manuscript. **V.A. Merkulov** provided advisory assistance in the analysis of the results

рукописи для публикации; **А.А. Мовсесянц** – критическое обсуждение текста рукописи, утверждение версии рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.А. Меркулов является главным редактором, А.А. Мовсесянц – членом редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

and approved the final version of the manuscript for publication. **A.A. Movsesyants** contributed to the critical discussion of the text of the manuscript and approved the final version for publication.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting 121022000147-4).

Conflict of interest. Vadim A. Merkulov is the Editor-in-Chief, and A.A. Movsesyants is a member of the Editorial Board of the journal *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Давыдов Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-362>
Davydov@expmed.ru

Парфенюк Римма Леонтьевна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8190-9299>
Parfenuk@expmed.ru

Дурманова Зоя Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1359>
Durmanova@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
merkulov@expmed.ru

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>
Movsesyants@expmed.ru

Dmitry S. Davydov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-362>
Davydov@expmed.ru

Rimma L. Parfenyuk, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8190-9299>
Parfenuk@expmed.ru

Zoya V. Durmanova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1359>
Durmanova@expmed.ru

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
merkulov@expmed.ru

Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>
Movsesyants@expmed.ru

Поступила 04.02.2022

После доработки 24.08.2022

Принята к публикации 26.08.2022

Online first 23.01.2023

Received 4 February 2022

Revised 24 August 2022

Accepted 26 August 2022

Online first 23 January 2023