

УДК 615.065:615.339:578.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Обзор | Review



Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор)

Р.Е. Казаков¹, С.Ю. Сереброва^{1,2}, Е.Ю. Есакова^{1,2}, М.В. Журавлева^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, 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), Трубевская ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Казаков Руслан Евгеньевич kazakov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты бактериофагов эффективны при бактериальных инфекциях, в том числе вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Для разработки и широкого использования стандартизованных и персонализированных препаратов для фаготерапии необходима актуализация нормативных правовых и методических документов, регламентирующих разработку, проведение клинических исследований, регистрацию и обращение препаратов бактериофагов.

ЦЕЛЬ. Анализ мировых тенденций в области разработки, регистрации, оценки эффективности и безопасности препаратов бактериофагов для определения перспективных направлений развития фаготерапии в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Несмотря на доказанную эффективность бактериофагов, их широкое внедрение в клиническую практику затрудняют быстрое развитие резистентности у возбудителей инфекций, сложности доставки к очагу инфекции, а также недостаточная изученность безопасности фаготерапии. При снижении эффективности стандартизованных препаратов бактериофагов может потребоваться изменение рецептуры для актуализации штаммов, однако регуляторные механизмы для этого отсутствуют. В Российской Федерации зарегистрированы и применяются 14 стандартизованных препаратов бактериофагов, проведены их клинические исследования. В меньшей степени развито персонализированное применение бактериофагов. В США и государствах – членах Европейского союза, предъявляющих строгие требования к доказательствам безопасности и эффективности лекарственной терапии, фаготерапия не является официальным методом лечения и применяется лишь в отдельных случаях. В некоторых европейских странах, в частности в Польше и Бельгии, фаготерапии уделяется большое внимание, но применение бактериофагов остается индивидуальным. В 2025 г. в Европейском союзе подготовлена рабочая версия концептуального документа по разработке и производству препаратов на основе бактериофагов для применения у человека. Но до сих пор ни один препарат для фаговой терапии не получил одобрения в соответствии с законодательствами Европейского союза и США.

ВЫВОДЫ. Россия имеет уникальный опыт применения стандартизованных фаговых препаратов. При этом регуляторные механизмы внесения изменений в состав уже зарегистрированных препаратов бактериофагов не разработаны ни в России, ни в других странах. Для глобального развития направления необходима международная гармонизация нормативной базы с учетом новых инициатив Европейского союза и США по созданию регуляторных документов, а также интенсификация исследований по преодолению резистентности бактерий к бактериофагам и изучение их долгосрочной безопасности.

© Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Ключевые слова: бактериофаги; фаготерапия; бактериальные инфекции; антимикробные препараты; обращение лекарственных средств; государственная регистрация лекарственных средств; персонализированная медицина; эффективность бактериофагов; безопасность бактериофагов

Для цитирования: Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):90–100.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев являются членами редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic and Prophylactic Bacteriophage Preparations: Efficacy, Safety, and International Regulatory Experience (Review)

Ruslan E. Kazakov^{1,✉} , Svetlana Yu. Serebrova^{1,2} , Elena Yu. Esakova^{1,2} , Marina V. Zhuravleva^{1,2} ,
Alexey B. Prokofiev^{1,2} 

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

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

✉ Ruslan E. Kazakov kazakov@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Bacteriophage preparations are effective in bacterial infections, including multi-drug resistant pathogens. In order to develop and widely use standardized and personalized phage therapy, current regulations and guidelines governing the development, clinical trials, registration, and distribution of bacteriophage preparations necessitate an update.

AIM. This study aimed to analyze global trends in the development, registration, as well as efficacy and safety assessment of bacteriophage preparations to identify promising areas for development of phage therapy in the Russian Federation.

DISCUSSION. Despite the proven efficacy, rapidly expanding resistance of pathogens, complicated delivery to the infection focal point, and poorly understood safety of phage therapy prevent wide implementation of bacteriophages in clinical practice. In case standardized bacteriophage preparations show decreased effectiveness, a modified formulation may be warranted, with the updated strains; however, no appropriate legislative mechanisms exist so far. To date, 14 standardized bacteriophage preparations were registered and used in the Russian Federation, with completed clinical trials. Personalized phage therapy is used to a lesser extent. In the United States and the European Union (EU) member states, strict requirements for safety and efficacy evidence are placed; phage therapy is not an official treatment method but is used in individual cases. In some countries, particularly Poland and Belgium, phage therapy is under close supervision, while the use of bacteriophages remains individualized. In 2025, a draft of a concept document stipulating development and production of bacteriophage agents for human use was developed in the EU. However, none of the drugs for phage therapy was approved according to the EU and US requirements.

CONCLUSIONS. Russian Federation has a unique experience of using standardized phage preparations. Regulatory algorithms of modifying the formulation of a registered bacteriophage preparation are still to be developed both in the Russian Federation and other countries. Worldwide harmonization of the regulatory base is an essential element of global development; points to consider include new EU and US initiatives on developing regulatory documents, intensified research aimed at overcoming bacterial resistance to bacteriophages, and long-term safety studies.

Keywords: bacteriophages; phage therapy; bacterial infections; antimicrobials; drug regulation; state authorization of drugs; personalized medicine; bacteriophage efficacy; bacteriophage safety

For citation: Kazakov R.E., Serebrova S.Yu., Esakova E.Yu., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B. Therapeutic and prophylactic bacteriophage preparations: Efficacy, safety, and international regulatory experience (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):90–100. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к антибиотикам является серьезной проблемой глобального здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2023 г. каждый шестой лабораторно подтвержденный случай заражения распространенными бактериальными инфекциями в мире характеризовался резистентностью к лечению антибиотиками¹. Снижение эффективности имеющихся антибиотиков и сложности при разработке новых препаратов этой группы способствовали увеличению интереса к фаготерапии во многих странах: в Польше [1], Бельгии [2–5], Франции², Германии³, Чехии, Грузии [2]. В Российской Федерации в настоящее время к медицинскому применению разрешено 14 лекарственных препаратов, содержащих жизнеспособные литические бактериофаги⁴.

Достижения последнего десятилетия в области молекулярной биологии позволяют детально изучить механизмы действия бактериофагов, оценить связанные с их применением риски, предложить механизмы управления их специфичностью, разработать методы борьбы с резистентностью патогенных бактерий по отношению к бактериофагам. Важной задачей является разработка методов фаготерапии против бактерий с множественной лекарственной устойчивостью: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. (общее обозначение ESKAPE), а также *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*⁵ [6, 7]. К клиническим исследованиям препаратов бактериофагов начали проявлять интерес биотехнологические стартапы и фармацевтические компании [8].

Применение фаготерапии ограничивают недостаточная специфичность препаратов и быстрое развитие резистентности. В отличие от химических лекарственных средств, штаммы бактериофагов в препаратах постоянно меняются как в связи с естественным микроэволюционным процессом, так и в результате постоянной актуализации их специфичности [9, 10]. Статус препаратов для фаготерапии и регуляторный контроль их эффективности и безопасности в разных странах определяются национальным законодательством по лекарственным средствам [11, 12]. Сопоставление принятых в различных странах подходов к регистрации, оценке эффективности и безопасности, особенностей применения препаратов бактериофагов позволит выявить направления для актуализации требований к фаготерапии в России.

Цель работы — анализ мировых тенденций в области разработки, регистрации, оценки эффективности и безопасности препаратов бактериофагов для определения перспективных направлений развития фаготерапии в Российской Федерации.

Поиск научной литературы для нарративного обзора выполнен в электронных базах данных научной литературы PubMed (запрос: bacteriophages, therapy, control of effectiveness and safety) и eLIBRARY.RU (запрос: бактериофаги, терапия, контроль эффективности и безопасности). Предпочтение отдавали исследованиям, проведенным в период 2015–2025 гг. Поиск регуляторных документов проводили на сайтах Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Международного совета по гармонизации

¹ Global antibiotic resistance surveillance report 2025. WHO; 2025.

² PHAGE in LYON Clinic Program. Phage therapy. <https://www.crioac-lyon.fr/en/phagotherapiebacteriophage/>

³ PhagoPROD. GMP manufacturing & GLP diagnostic: Towards a personalised phage therapy against antimicrobial resistance. <https://cordis.europa.eu/project/id/811749>

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁵ Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO; 2017.

технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), а также в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII, XIV и XV изданий.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности фаготерапии

Статус препаратов

В России препараты бактериофагов отнесены к лекарственным средствам и входят в фармакотерапевтическую группу «Вакцины, сыворотки, фаги и анатоксины»⁶. В США они также позиционируются как «лекарственные средства» (drugs)⁷, тогда как в Европейском союзе (ЕС) — как «био-медицинские продукты для фаготерапии» (phage therapy medicinal products, PTMPs)⁸ или «лекарственные продукты» (medicinal products)⁹. Дискуссия о принципах классификации препаратов бактериофагов продолжается. От того, к какому классу лекарственных средств будут отнесены бактериофаги, зависит регулирование разработки, регистрации и обращения фаговых коктейлей как для массового применения, так и изготовленных для конкретного пациента [2].

Препараты бактериофагов представляют собой не химические соединения, а эволюционирующую самовоспроизводящуюся саморегулирующуюся систему, принципиально отличаются от других лекарственных средств уникальной природой, способом действия, механизмами развития нежелательных реакций и резистентности и поэтому должны рассматриваться в виде отдельной группы лекарственных средств, подчиняющихся особым регуляторным требованиям [2, 10].

Созданная в 2024 г. с целью продвижения применения бактериофагов европейская некоммерческая ассоциация Phages Europe Coalition (PhageEU) представила свои предложения изменений европейского законодательства — в частности, документов Regulation 2023/0131 и Directive 2023/0132, разработанных Европейской комиссией в 2023 г. В случае их принятия будет сформирован новый класс антимикробных средств, который вместе с антибиотиками

составит группу приоритетных противомикробных препаратов (priority antimicrobials)¹⁰.

Эффективность фаготерапии

Фагоустойчивость микроорганизмов является одной из главных проблем фаготерапии. Для выработки резистентности бактерий к новому антибиотиком может потребоваться значительное время, тогда как появление резистентных к бактериофагам форм возможно уже через несколько часов после внесения их в культуру бактерий [13, 14]. Основными механизмами развития резистентности бактерий к бактериофагам являются [14]:

- блокировка прикрепления бактериофага к рецепторам на мембране бактерий (мутации рецепторов, закрывающие рецепторы выделения, образование биопленок);
- наличие системы исключения суперинфекции (профаг бактерии, ранее зараженной лизогенным штаммом, может обеспечивать защиту бактерии-хозяина от повторных заражений, делая их клетки невосприимчивыми к терапевтическим бактериофагам);
- наличие системы abortивной инфекции (различные бактериальные механизмы, аналогичные апоптозу эукариот, при котором зараженная бактериальная клетка приносит себя в жертву ради спасения популяции);
- наличие системы рестрикции/модификации (сочетанная работа метилазы, которая метит бактериальную ДНК, и рестриктаз, разрезающих не несущую метилированные метки ДНК бактериофага);
- расщепление нуклеиновых кислот бактериофага внутри бактериальной клетки с помощью различных сложно устроенных молекулярных механизмов, таких как CRISPR-Cas9. Бесконтрольное применение бактериофагов может способствовать эволюции защитных механизмов бактерий и утрате эффективности этих препаратов в длительной перспективе [15].

Монолечение бактериофагами может быть недостаточно эффективно, но комбинация с другими лекарственными средствами в сочетании с работой иммунной системы позволяет достичь выраженного лечебного эффекта. В литературе описано явление синергии при совместном применении бактериофагов и антибиотиков: даже

⁶ <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/vakciny-syvorotki-fagi-i-anatoksiny-82>

⁷ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. US Code of Federal Regulations Title 21, Chapter 9, Subchapter 2, §321.

⁸ 5.31. Phage therapy medicinal products. European Pharmacopoeia 11.6. Council of Europe; 2024.

⁹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

¹⁰ PhageEU proposals for amendments to Pharmaceutical Package: 2023/0131 (COD) and 2023/0132 (COD).

небольшие дозы антибиотиков повышают чувствительность возбудителей заболевания к бактериофагам [16]. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях показано, что расширить спектр действия и повысить эффективность фаготерапии позволяет также использование поликомпонентных фаговых коктейлей [17].

Поскольку концентрация бактериофагов при проведении фаговой терапии *in vivo* может снижаться, например, вследствие взаимодействия с антителами, необходимо предварительно в ходе доклинических исследований изучить фармакокинетику препаратов, а также установить срок годности препарата и условия хранения, обеспечивающие воспроизводимые дозировки [17]. Сложности разработки эффективных фаговых продуктов были продемонстрированы, в частности, в многоцентровом рандомизированном слепом контролируемом клиническом исследовании препарата PhagoBurn, коктейля из 12 природных литических бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*, предназначенного для лечения осложненных ожогов. Препарат, дошедший до этапа клинических исследований, показал свою несостоятельность вследствие падения титра бактериофагов в процессе производства готовой лекарственной формы ниже уровня, обеспечивающего достаточную литическую активность [18–20].

Безопасность фаготерапии

Человек постоянно контактирует с бактериофагами, которые являются естественной составной частью природной экосистемы. В клинических исследованиях признаки развития нежелательных реакций даже при введении больших доз бактериофагов отсутствовали [17, 21] либо были немногочисленными. В крупных систематических обзорах безопасности и токсичности фаготерапии отмечены лишь отдельные нежелательные явления, при этом серьезные проявления крайне редки [22, 23]. Классические метаанализы и Кокрейновские обзоры по бактериофагам на настоящий момент отсутствуют.

В исследовании G. Verbeke и соавт. (2014) подробно рассмотрены особенности бактериофагов, которые могут оказывать влияние на безопасность фаготерапии [24]. Так, бактериофаги могут взаимодействовать с иммунной системой человека. Случаи развития анафилактического шока непосредственно вследствие применения бактериофагов в литературе не описаны, но полностью исключить вероятность его развития нельзя. При долгосрочном использова-

нии бактериофагов возможна наработка к ним антител, поэтому следует избегать повторного применения препаратов с коротким интервалом, фаговые коктейли рекомендуется составлять из минимально возможного количества бактериофагов, а состав коктейлей варьировать [24]. Массовая гибель бактерий при фаготерапии сопровождается лизисом бактериальных клеток с выделением токсинов, что может привести к септическому шоку [24–26], механическим осмотическим эффектам или респираторным симптомам [24]. Такая вероятность должна быть тщательно изучена.

Геном бактериофага может включать гены, функции которых еще не изучены, и среди них могут быть гены эндотоксинов [27]. Кроме того, при одновременном применении нескольких бактериофагов возможен риск их рекомбинации с неконтролируемыми последствиями. Также невозможно исключить участие бактериофагов в переносе генов, что может способствовать канцерогенезу (хотя длительные наблюдения свидетельствуют о крайне низкой частоте образования опухолей) [24].

При фаготерапии необходимо также исключить попадание лизогенных штаммов в препараты терапевтических бактериофагов, поскольку при лизогенном цикле бактериальные клетки уничтожаются медленнее, чем при литическом цикле, а выживающие бактерии могут вследствие трансдукции приобрести антибиотикорезистентность [28].

Доставка к месту локализации возбудителей заболевания

Фармакокинетика бактериофагов значительно отличается от фармакокинетики других лекарственных средств. Бактериофаги с большим трудом преодолевают биологические барьеры, проникают в очаги инфекции в малых количествах, но способны быстро размножаться, тем самым увеличивая в них свое присутствие [29]. При приеме внутрь бактериофаги контактируют с агрессивной кислой средой желудка, что может привести к инактивации и снижению их титра. Кроме того, в самом очаге инфекции бактериофагам необходимо преодолеть защитные барьеры бактерий (слизь, биопленки) [17, 30]. Для предотвращения инактивации в желудке и облегчения проникновения сквозь слизистую оболочку предложены различные методы доставки бактериофагов [31]: для использования в небулайзерах при респираторных бактериальных инфекциях — изготавливают порошки, полученные путем лиофилизации или распылительной сушки; для приема внутрь — инкапсу-

лированные лекарственные формы (липосомы, трансферосомы, гидрогели, волокна, полученные с помощью электроспиннинга); для наружного применения — используют иммобилизацию с волокнами (бинты, раневые покрытия, повязки).

В Российской Федерации выпускают препараты бактериофагов для наружного (местного), перорального, ректального применения в следующих лекарственных формах: раствор для приема внутрь, местного и наружного применения; раствор для приема внутрь и ректального введения; таблетки; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой¹¹. Тем не менее, несмотря на многолетний опыт применения бактериофагов и большое количество зарегистрированных в Российской Федерации препаратов, их фармакокинетика даже при приеме внутрь изучена не полностью. Информация о биодоступности при местном и ректальном применении также фрагментарна. Данные о фармакокинетике литических бактериофагов в составе косметических и гигиенических средств отсутствуют [20].

В России и за рубежом продолжают разработку препаратов бактериофагов, предназначенных для применения различными способами: аэродисперсные формы (порошки и микрокапсулы для ингаляции), суппозитории, капсулы, спреи, гели, раневые губки, препараты для интраназального и конъюнктивального применения, для дренирования, а также для внутримышечного и внутривенного введения [20]. По мнению исследователей, особое внимание должно быть уделено препаратам для внутримышечного введения: в таком случае бактериофаги медленнее высвобождаются в кровоток; соответственно, уровень стимуляции иммунной системы ниже, чем при внутривенном введении, при котором время их циркуляции в крови ограничено [20]. Для защиты бактериофагов может быть использовано специальное покрытие, скрывающее их от иммунной системы [24].

Особенности регулирования фаготерапии в различных странах

Роль Хельсинкской декларации

В большинстве стран мира фаготерапия не является официальным методом лечения.

¹¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹² <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

¹³ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

¹⁴ ICH Q7 Good Manufacturing Practice for active pharmaceutical ingredients. CPMP/ICH/4106/00. ICH; 2000.

¹⁵ Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CHMP/BWP/486838/2023. EMA; 2023.

Однако в соответствии с параграфом 37 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации¹² в исключительных случаях допустимо применять в клинической практике вмешательства, польза которых не доказана, в качестве терапии «сострадания» при наличии информированного согласия пациента [32]. Такое «сострадательное» применение официально не зарегистрированного лекарственного средства конкретным пациентом в ряде стран стало основанием легализации применения бактериофагов для лечения людей. Накопление документально подтвержденных положительных примеров действия фаготерапии постепенно подготовило научное и общественное мнение к осознанию необходимости развития данного направления медицины.

Применение бактериофагов на основе Хельсинкской декларации в настоящее время допускается в США, Канаде, Австралии, Японии, Китае, Великобритании, Франции, Бельгии, Италии [6, 33]. Однако юридический процесс получения разрешения на применение бактериофагов длительный и сложный, а само назначение пока возможно только в тяжелых, опасных для жизни пациента ситуациях и при наличии у возбудителя множественной лекарственной резистентности.

Европейский союз

В государствах — членах ЕС применяющиеся в терапевтических целях бактериофаги имеют статус лекарственных препаратов¹³. То есть на препараты бактериофагов должны распространяться все требования, регламентирующие регистрацию и обращение лекарственных средств, включая проведение доклинических и клинических исследований в полном объеме и соответствие условий их производства правилам Надлежащей производственной практики¹⁴ [32]. Применение такого подхода значительно усложняет одобрение препаратов бактериофагов уполномоченными органами. Постоянно поднимается вопрос о необходимости разработки соответствующих руководств¹⁵. Однако на данном этапе в ЕС действует переходная практика: бактериофаги назначают индивидуально в виде магистральных (экстемпоральных) прописей [4]. То есть препарат для фаготерапии

создается для пациента индивидуально путем подбора коктейля бактериофагов в соответствии с установленным профилем чувствительности возбудителей.

Ни один препарат фаговой терапии для использования у человека еще не получил одобрения в соответствии с законодательством ЕС. Лишь в Словакии и Чехии разрешен к применению препарат для фаготерапии Stafal®, выпущенный в оборот до вхождения этих стран в ЕС [34].

В 2023 г. в ЕС вступило в силу разработанное ЕМА руководство по качеству, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств для фаготерапии¹⁶. Таким образом, появилась законодательная база, позволяющая отрабатывать технологию выделения, размножения и применения бактериофагов с терапевтической целью на домашних животных. В том же году Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) начат процесс подготовки концептуального документа по разработке и производству лекарственных препаратов на основе бактериофагов для лечения и профилактики заболеваний у человека¹⁷, а в 2025 г. подготовлена рабочая версия этого руководства¹⁸.

В 2021 г. Европейская фармакопейная комиссия (European Pharmacopoeia Commission) поручила Рабочей группе по бактериофагам (Bacteriophages Working Party, BACT WP) разработать общую фармакопейную статью «Активные вещества и лекарственные препараты для фаготерапии, применяемые в медицине и ветеринарии» (Phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use)¹⁹. В результате этой работы в 2024 г. в Европейскую фармакопею включена монография «Phage therapy medicinal products (5.31)»²⁰, в которой очень кратко обозначены требования к производству и контролю качества продуктов для фаготерапии. Фактически данный документ представляет собой заявление о соответствующем намерении: система оценки качества детально не про-

работана, и производитель должен практически самостоятельно разрабатывать ее сообразно с рисками, специфическими для пациентов конкретной группы.

Особенности регулирования фаготерапии в Польше. Первая публикация польских ученых, посвященная бактериофагам, появилась в 1923 г. Исследования возможностей фаготерапии продолжают в Польше, таким образом, уже более 100 лет. В этот период лечение пациентов было исключительно экспериментальным, коммерческие препараты не регистрировались и не производились. В 2005 г. на базе Института иммунологии и экспериментальной терапии (Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy) создан первый в ЕС Центр фаготерапии, коллекция которого собирается с 1948 г. и в настоящее время составляет более 500 вирулентных бактериофагов [35].

Вступление Польши в ЕС усложнило проведение фаготерапии в стране, тем не менее решение было найдено. Опираясь на европейское законодательство (Хельсинкская декларация²¹, Директива ЕС 2001/83/EC²²), в Польше была создана национальная правовая база для применения бактериофагов. В частности, принят Закон о профессиях врача и стоматолога [36], который позволяет врачам назначать незарегистрированные препараты бактериофагов на основании внутренних протоколов Центра фаговой терапии. Стандартный операционный протокол «Экспериментальная фаготерапия устойчивых к антибиотикам бактериальных инфекций, включая инфекции MRSA» (Experimental phage therapy of drug-resistant bacterial infections, including MRSA infections) первым был одобрен Независимой биоэтической комиссией при Медицинском университете Вроцлава в 2005 г. [1]. В 2013 г. было разрешено использование очищенных фаговых препаратов (ранее применялись неочищенные лизаты), в 2015 г. получено разрешение на проведение фаготерапии у несовершеннолетних, в 2016 г. — одобрен протокол для введения фагов через катетер в мочевой пузырь [37].

¹⁶ Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CVMP/NTWP/32862/2022. EMA; 2023.

¹⁷ Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CHMP/BWP/486838/2023. EMA; 2023.

¹⁸ Guideline on quality aspects of phage therapy medicinal products. Draft. EMA/CHMP/BWP/1/2024. EMA; 2025.

¹⁹ Public consultation on new general chapter on phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use in Pharmeuropa 35.2. <https://www.edqm.eu/en/-/public-consultation-on-new-general-chapter-on-phage-therapy-active-substances-and-medicinal-products-for-human-and-veterinary-use-in-pharmeuropa-35.2>

²⁰ Phage therapy medicinal products 5.31. European pharmacopoeia eleventh edition. Supplement 11.6.

²¹ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

²² Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Принятые в Польше законы предоставляют возможность приготовления по запросу врача индивидуальных препаратов для конкретного пациента (magistral preparations) и индивидуально подобранных фаговых коктейлей, что сложно реализовать в других странах, где требуется стандартная процедура регистрации каждого коммерческого препарата [37].

Особенности регулирования фаготерапии в Бельгии. В 2009 г. бельгийские ученые и врачи с целью развития фаговой терапии в Европе создали некоммерческую организацию Phages for Human Applications Group Europe (P.H.A.G.E.)²³. Данный консорциум подготовил монографию, одобренную Управлением здравоохранения Бельгии (Federal Agency for Medicines and Health Products), в которой были обобщены методы получения и характеристики бактериофагов, пригодных для изготовления магистральных прописей [4]. С 2019 г. по решению Национального института страхования здоровья и инвалидности (National Institute for Health and Disability Insurance, NIHDI) в рамках пилотной программы в Бельгии разрешено применение бактериофагов в том случае, если несколько курсов антибиотиков разных групп не дали положительного результата. При этом каждая партия препаратов бактериофагов должна сопровождаться сертификатом анализа, выданным аккредитованной лабораторией, а сам процесс лечения должен проводиться под наблюдением врача и фармацевта [38].

США

В настоящее время в США отсутствуют детально проработанные регуляторные документы, которые бы учитывали специфику применения бактериофагов. В фармакопее США нет отдельных статей или разделов, посвященных бактериофагам и/или фаготерапии, и формально регистрация препаратов бактериофагов не отличается от регистрации других лекарственных средств. Регулированием обращения биомедицинских продуктов для фаготерапии (PTMPs) как биологических препаратов занимается Управление по обзору исследований вакцин при Центре оценки и исследований биологических препаратов (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) [39]. При этом систе-

ма регистрации лекарственных средств в США достаточно гибкая, включает взаимные консультации производителей и регуляторных органов (в том числе на стадии разработки) и предоставляет различные пути для одобрения препаратов, особенно инновационных [40]. Как и в ЕС, в США применение бактериофагов происходит в основном под эгидой Хельсинкской декларации. В соответствии с этим документом, FDA одобрена и применяется практика так называемого «расширенного доступа» (expanded access), когда для фаготерапии не требуется предварительного проведения клинических исследований [31, 41].

Накопление информации об эффективности бактериофагов способствовало открытию в 2019 г. Центра инновационного применения и терапии бактериофагами (Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, IPATH) при Калифорнийском университете. В том же году FDA одобрило проведение в нем первого в США клинического исследования по оценке безопасности, переносимости и эффективности экспериментальной внутривенной фаготерапии (в сочетании с антибиотиками) у 10 инфицированных *Staphylococcus aureus* пациентов с желудочковыми вспомогательными насосами, помогающими перекачивать кровь (ventricular assist device) [41].

К фагопрепаратам применимы общие принципы обеспечения безопасности, чистоты и качества биологических материалов, изложенные в руководстве FDA «Характеристика и квалификация клеточных субстратов и других биологических материалов, используемых при производстве вирусных вакцин по показаниям к инфекционным заболеваниям»²⁴. Для работы с культурами бактерий, используемыми при производстве бактериофагов, также применимы требования гармонизированного трехстороннего руководства (ЕС, Япония, США) ICH Q5D «Получение и установление характеристик клеточных субстратов, используемых в производстве биотехнологических/биологических препаратов»²⁵.

Российская Федерация

В Российской Федерации в 2014 г. Национальной ассоциацией специалистов по контро-

²³ <https://phagegroupeurope.eu/>

²⁴ Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications. Guidance for industry. FDA; 2010.

²⁵ ICH Q5D. Quality of biotechnological products: derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/294/95. ICH; 1998.

лю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), опубликованы методические рекомендации «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике»²⁶, в которых предложены требования к организации и проведению работ, приведены методики определения чувствительности бактерий к бактериофагам, методы контроля качества и определения концентрации бактериофагов. Согласно рекомендациям противозидемический режим работы должен соответствовать требованиям СанПиН²⁷.

В 2018 г. в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания вошла статья ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги»²⁸, в которой указана возможность применения в медицине бактериофагов. Препараты бактериофагов для медицинского применения, согласно определению, представляют собой «стерильные очищенные фильтраты фаголизатов соответствующих видов бактерий, освобожденные от эндо- и экзотоксинов, продуктов фаголизиса бактериальных клеток, а также их антигенных комплексов и белковых компонентов питательных сред». При этом препараты бактериофагов могут быть монокомпонентными (против одного рода или вида бактерий) и комбинированными (коктейль).

ОФС.1.7.1.0002.15 регламентирует оценку качества исходных, промежуточных и окончательных продуктов в процессе производства препаратов бактериофагов. Требуется контроль посевных культур бактериальных штаммов-продуцентов на чистоту, типичность биологических свойств, отсутствие лизогении. При подготовке маточных бактериофагов контролируют содержание фаговых частиц в 1 мл по Грациа, определяют специфическую активность по Аппельману (подлинность), стабильность результатов лизиса в течение 48 ч при температуре 37 ± 1 °С.

К бактериофагам, в случае необходимости, также применяют требования других ОФС: такие как «Ионометрия», «Стерильность», «Микробиологическая чистота», «Аномальная токсичность», «Однородность массы дозированных лекарственных форм», «Распадаемость таблеток и капсул», «Потеря в массе при высушивании»,

«Определение воды». Упаковка и маркировка препаратов бактериофагов проводится в соответствии с требованиями ОФС «Иммунологические лекарственные препараты».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время фаготерапия имеет два принципиально разных направления: персонализированное применение препаратов бактериофагов, созданных для конкретного пациента, и лечение стандартизованными препаратами, разрешенными для массового применения. В США и в государствах – членах ЕС в настоящее время востребован первый путь: бактериофаги применяют персонализированно под эгидой Хельсинской декларации в исключительных тяжелых случаях при неэффективности другой антибактериальной терапии. В отдельных странах (Польша, Бельгия) внутреннее законодательство адаптировано для широкого персонального применения бактериофагов, созданы специальные центры фаготерапии, поддерживаются коллекции штаммов бактериофагов.

В России персонализированное применение бактериофагов развито в меньшей степени. В то же время зарегистрированы и применяются в рамках официальной медицины 14 стандартизованных препаратов бактериофагов. Фармакопейная статья «Бактериофаги» включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания, разрабатываются статьи на отдельные препараты бактериофагов. В США и государствах – членах ЕС на данный момент нет одобренных регуляторными органами препаратов бактериофагов для массового терапевтического применения, возможности фаготерапии продолжают изучаться, в том числе в клинических исследованиях. В 2024 г. в Европейскую фармакопею включена монография «Phage therapy medicinal products», устанавливающая единые стандарты качества для фаговых препаратов, что может способствовать разработке и регистрации их в государствах – членах ЕС.

Внедрение стандартизованных препаратов бактериофагов осложняется быстрым развитием резистентности у возбудителей инфекций. Следствием этого является необходимость

²⁶ Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. М.; 2022.

²⁷ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противозидемических (профилактических) мероприятий».

²⁸ ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

изменения состава препарата в процессе терапии для актуализации используемых штаммов бактериофагов. Однако регуляторные механизмы для обновления состава зарегистрированного препарата не разработаны нигде в мире.

Ключевыми направлениями развития фаготерапии в России являются: совершенствование

нормативной правовой базы для разработки и контроля качества стандартизированных и персонализированных препаратов бактериофагов с учетом международных инициатив, интенсификация исследований по преодолению резистентности бактерий, а также углубленные исследования долгосрочной безопасности бактериофагов.

Литература / References

1. Żączek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, et al. Phage therapy in Poland – a centennial journey to the first ethically approved treatment facility in Europe. *Front Microbiol.* 2020;11:1056. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01056>
2. Faluts T. The medicinal phage-regulatory roadmap for phage therapy under EU pharmaceutical legislation. *Viruses.* 2024;16(3):443. <https://doi.org/10.3390/v16030443>
3. Verbeke G, Pirnay JP, Lavigne R, et al. Viruses that can cure, when antibiotics fail. *J Microb Biochem Technol.* 2016;(8):21–4. <https://doi.org/10.4172/1948-5948.1000257>
4. Pirnay JP, Verbeke G, Ceysens PJ, et al. The magistral phage. *Viruses.* 2018;10(2):64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>
5. Pirnay JP, Verbeke G. Magistral phage preparations: Is this the model for everyone? *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 5):S360–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad481>
6. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00066–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
7. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
8. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.* 2023;186(1):17–31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>
9. Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeke G, et al. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(2):fvn225. <https://doi.org/10.1093/femsle/fvn225>
10. Abdelkader K, Gerstman H, Saafan A, et al. The preclinical and clinical progress of bacteriophages and their lytic enzymes: The parts are easier than the whole. *Viruses.* 2019;11(2):96. <https://doi.org/10.3390/v11020096>
11. Давыдов ДС, Парфенюк РЛ, Дурманова ЗВ и др. Особенности регулирования обращения лекарственных препаратов бактериофагов: международный опыт и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(3):322–34. Davydov DS, Parfenyuk RL, Durmanova ZV, et al. Specific aspects of bacteriophage regulation: international practices and future developments. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(3):322–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-322-334>
12. Давыдов ДС, Парфенюк РЛ, Дурманова ЗВ и др. Особенности государственной регистрации и обеспечения качества лекарственных препаратов бактериофагов в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):181–93. Davydov DS, Parfenyuk RL, Durmanova ZV, et al. Characteristic aspects of marketing authorisation and quality assurance of bacteriophage medicinal products in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(2):181–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-431>
13. Kim MS, Kim YD, Hong SS, et al. Phage-encoded colanic acid-degrading enzyme permits lytic phage infection of a capsule-forming resistant mutant *Escherichia coli* strain. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81(3):900–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.02606-14>
14. Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, et al. Genetically engineered phages: A review of advances over the last decade. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(3):523–43. <https://doi.org/10.1128/mmr.00069-15>
15. Ghatbale P, Blanc A, Sue A, et al. Experimental phage evolution results in expanded host ranges against antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Nat Commun.* 2025;16(1):9903. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66062-7>
16. Gu Liu C, Green SI, Min L, et al. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry. *mBio.* 2020;11(4):e01462–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01462-20>
17. Malika DJ, Sokolova IJ, Vinnera GK, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:100–35. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>
18. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): A randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet.* 2019;19(1):35–45. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)
19. Huang G, Wei Z, Wang D. What do we learn from the “PhagoBurn” project. *Burns.* 2019;45(1):260. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.11.008>
20. Бахрушина ЕО, Анурова МН, Алешкин АВ и др. Современные тенденции применения и создания лекарственных препаратов бактериофагов. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(4):351–60. Bakhrušina EO, Anurova MN, Aleshkin AV, et al. Modern tendencies of the use and development of drugs of bacteriophages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):351–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1380>
21. Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, et al. Phage therapy: Current status and perspectives. *Med Res Rev.* 2020;40(1):459–63. <https://doi.org/10.1002/med.21593>
22. Liu D, Van Belleghem JD, de Vries CR, et al. The safety and toxicity of phage therapy: A review of animal and clinical studies. *Viruses.* 2021;13(7):1268. <https://doi.org/10.3390/v13071268>
23. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The safety and efficacy of phage therapy for superficial bacterial infections: A systematic review. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(11):754. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110754>
24. Verbeke G, Pimay JP, Lavigne R, et al. Call for a dedicated european legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(2):117–29. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0269-y>
25. Wu N, Chen LK, Zhu T. Phage therapy for secondary bacterial infections with COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2022;52:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.001>
26. Fukaya-Shiba A, Ogata A, Kuribayashi R, et al. Regulatory considerations for developing phage therapy medicinal products for the treatment of antimicrobial resistant bacterial infections. *Front Pharmacol.* 2025;16:1713471. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1713471>
27. Kasurinen J, Spruit CM, Wicklund A, et al. Screening of bacteriophage encoded toxic proteins with a next generation sequencing-based assay. *Viruses.* 2021;13(5):750. <https://doi.org/10.3390/v13050750>
28. Uyttendaele S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):e208–20. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00612-5)
29. Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(1):28–47. <https://doi.org/10.2174/138920110790725410>
30. Loh B, Gondil VS, Manohar P, et al. Encapsulation and delivery of therapeutic phages. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(5):e01979–20. <https://doi.org/10.1128/aem.01979-20>

31. Karn SL, Gangwar M, Kumar R, et al. Phage therapy: A revolutionary shift in the management of bacterial infections, pioneering new horizons in clinical practice, and reimagining the arsenal against microbial pathogens. *Front Med.* 2023;10:1209782. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1209782>
32. Bretaudeau L, Tremblais K, Aubrit F, et al. Good Manufacturing Practice (GMP) compliance for phage therapy medicinal products. *Front Microbiol.* 2020;11:1161. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01161>
33. Gorski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, et al. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1515. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>
34. Dvořáčková M, Růžička F, Benešik M, et al. Antimicrobial effect of commercial phage preparation Stafal® on biofilm and planktonic forms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiol (Praha)*. 2019;64(1):121–6. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0622-3>
35. Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Górski A. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007;61:461–5. PMID: 17679835
36. Романовский ГБ, Романовская ЕА, Дасаева АИ. Публично-правовое регулирование в сфере биомедицины в республике Польша. *Актуальные проблемы государства и права*. 2025;9(2):226–35. Romanovskii GB, Romanovskaya EA, Dasaeva AI. Public law regulation in the field of biomedicine in the Republic of Poland. *Current Issues of the State and Law*. 2025;9(2):226–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.20310/2587-9340-2025-9-2-226-235>
37. Zaczek M, Górski A, Weber-Dabrowska B, et al. Thorough synthesis of phage therapy unit activity in Poland – Its history, milestones and international recognition. *Viruses*. 2022;14:1170. <https://doi.org/10.3390/v14061170>
38. Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. 2022;13(1):302. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z>
39. Farrell AT, Goldberg KB, Pazdur R. Flexibility and innovation in the FDA's novel regulatory approval strategies for hematologic drug. *Blood*. 2017;130(11):1285–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-742726>
40. Ландышев НН, Воронько ЯГ, Тимошина ОЮ и др. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(5):259–66. Landyshev NN, Voronko YaG, Timoshina OYu. 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>
41. Voelker R. FDA approves bacteriophage trial. *JAMA*. 2019;321(7):638. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0510>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю. – сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. – дизайн исследования, анализ данных литературы, подготовка и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ruslan E. Kazakov, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova*, analyzed literature data and drafted the manuscript. *Marina V. Zhuravleva* and *Alexey B. Prokofiev* designed the study, processed and analyzed literature data, edited the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук / **Ruslan E. Kazakov**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор / **Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Есакова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук / **Elena Yu. Esakova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор / **Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор / **Alexey B. Prokofiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Поступила 29.10.2025

После доработки 12.02.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received October 29, 2025

Revised February 12, 2026

Accepted March 5, 2026