

В. В. Ващук¹, Т. П. Кирик¹, М. І. Кушнірчук¹, М. О. Головач²

ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИЙ ШТАМ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ЯК ЧИННИК ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ ПРОБЛЕМИ

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна,

² ДЗ «Клінічна лікарня ДТГО «Львівська залізниця», Львів, Україна

УДК 576.898.9

В. В. Ващук¹, Т. П. Кирик¹, М. І. Кушнірчук¹, М. О. Головач²

ПОЛІРЕЗИСТЕНТНЫЙ ШТАММ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* КАК ФАКТОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина,

² ГУ «Клиническая больница ГТОО «Львовская железная дорога», Львов, Украина

Стремительное увеличение в клинической практике случаев полирезистентной инфекции, связанной, в частности, с *Pseudomonas aeruginosa*, делает актуальным поиск и внедрение альтернативных и вспомогательных методов терапии. Одним из перспективных направлений является возобновление интереса к терапии бактериофагами. В статье описан клинический случай успешной терапии бактериофагами местной хирургической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, полирезистентная хирургическая инфекция, терапия бактериофагами.

UDC 576.898.9

V. V. Vashchuk¹, T. P. Kirik¹, M. I. Kushnirchuk¹, M. O. Golovach²

MULTIRESISTANT STRAIN OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AS A FACTOR OF SURGICAL INFECTIONS, WAYS TO OVERCOME THE PROBLEM

¹ Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Clinical Hospital of the Lviv Railway, Lviv, Ukraine

Patient T., aged 55, was hospitalized in the surgical department of the Lviv Hospital in rail transport with trophic chronic ulcer of the left leg. The development of disease associated with thrombophlebitis more than 10 years ago.

Favorable conditions of *Pseudomonas* infection in the above clinical case was probably the major defects of the skin with a local trophic infringement and, accordingly, reduced resistance. Local anti-septic therapy did not provide good clinical efficacy, which led to search and used fundamentally different methods of treatment.

The rapid rise in the incidence of multidrug-resistant infections in surgical clinics updates issues and the search for alternative therapeutic approaches. This clinical case demonstrated sufficient clinical efficacy in the treatment phagotherapy local infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. There is a need to conduct clinical trials wide potential opportunities and threats phagotherapy for the inclusion of this type of therapy as standard treatment of resistant infections.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug-resistant surgical infection, bacteriophage therapy.

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2017 р. опублікувала перелік найстійкіших до антибіотиків бактерій, які становлять найбільшу загрозу для здоров'я людини. Наведений список є своєрідним «орієнтиром» для науково-дослідних організацій, що займаються розробкою лікарсь-

ких препаратів з антибактеріальним ефектом. На думку помічника гендиректора ВООЗ з питань систем охорони здоров'я та інновацій dr. Marie-Paule Kieny, стійкість до антибіотиків прогресує, а існуючий арсенал методів лікування інфекційних захворювань вичерпується, що робить украй бажаним розробку і впровадження нових лікувальних методик. Представ-

лені у списку ВООЗ бактерії розділені на три групи за рівнем необхідності впровадження нових антибактеріальних посередників. До найбільш пріоритетної групи належать бактерії з множинною лікарською стійкістю (полірезистентні бактерії), які становлять значну небезпеку для пацієнтів лікарень і лікувально-реабілітаційних центрів, включаючи пацієнтів, для лікування яких потрібні апарати штучної вентиляції



легенів і венозні катетери. У цю групу входять *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, різні види сімейства *Enterobacteriaceae* (включаючи *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* і *Proteus*). Ці бактерії характеризуються високою стійкістю до широкого кола антибіотиків, зокрема до карбапенемів і цефалоспоринів третього покоління, визнаних найефективнішими з наявних антибіотиків для лікування полірезистентних бактеріальних інфекцій. Друга і третя групи в списку — мікрофлора з високим і середнім рівнем пріоритетності, а також бактерії, які найчастіше зустрічаються в лікарській практиці та характеризуються прогресуючим зростанням стійкості до антибіотиків (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Helicobacter pylori* та ін.) [1].

Надмірно широке і часто невинуватене застосування хімічних антибіотиків розглядають як основну причину швидкого зростання кількості полірезистентних бактеріальних патогенів, які все частіше спричиняють розвиток інфекційних процесів у людському організмі та збільшують частоту інфекційної захворюваності. Еволюція окремих бактерій призвела до виникнення резистентності до медикаментів «останньої лінії» [2]. Одним із таких прикладів є грамнегативна бактерія *Pseudomonas aeruginosa*, поширений опортуністичний полірезистентний патоген, що часто виявляється у природних і штучно створених середовищах — від озер і водойм до лікарняних закладів і побутових санвузлів [3].

Pseudomonas aeruginosa за рахунок схильності до формування біоплівки є частою причиною розвитку катетер-асоційованої інфекції сечових шляхів, вентилятор-асоційованої пневмонії, інфекцій, пов'язаних із застосуванням механічних клапанів серця, шовного матеріалу та інших трансплантантів [4; 5]. Підвищену схильність

до розвитку синьогнійної інфекції, зокрема як внутрішньопитальної інфекції, мають пацієнти з тяжкими опіками, післяопераційними ранами, особливо на фоні скомпрометованого імунітету [6]. Існуючі уявлення про морфологію *Pseudomonas aeruginosa* пояснюють високий ступінь резистентності патогена до різних видів і класів антибактеріальних препаратів як результат низької проникності зовнішньої мембрани бактерій. Описано механізм полімедикаментозного виштовхування (англ. абревіатура MEX — multi-drug efflux), який здійснюється за рахунок активного транспорту молекул (у тому числі антибіотиків) за межі клітини [7–10].

Детальне дослідження факторів, що забезпечують високу стійкість *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків, спонукало до пошуку альтернативних методів подолання полімедикаментозної резистентності. Одним із перспективних напрямів терапії бактеріальної інфекції з множинною лікарською стійкістю є використання бактеріофагів (бактерій-специфічних вірусів) як самовідтворювальних ліків, що мають високу вибірковість і цитотоксичність до бактерій-патогенів [11–13]. Відновлення інтересу до дещо призабутого методу лікування — фаготерапії, через стрімке зростання антибіотикорезистентності, створило передумови для проведення клінічних випробувань, які продемонстрували високу ефективність бактеріальних фагів. Зокрема фаготерапія була успішно апробована при лікуванні хронічних інфекцій дихальних шляхів, викликаних штамами *Pseudomonas aeruginosa* на фоні муковісцидозу [14; 15].

Водночас дослідники вказують на можливі обмеження терапії бактеріофагами, що пояснюється розвитком стійкості окремих патогенів до фагів за рахунок генетично детермінованої модифікації рецепторів

бактеріальної стінки. Фундаментальні закони біології передбачають такий розвиток організмів (у даному випадку бактерій), при яких активація одних механізмів захисту призводить до суттєвого зниження або ослаблення інших засобів виживання [16; 17]. На основі вказаної стратегії «генетичного компромісу» бактерійних патогенів, був запропонований модифікований підхід до фаготерапії. Застосування фагів у терапії полірезистентних бактеріальних інфекцій зумовлює еволюцію бактерій з підвищення їх стійкості до фагів, водночас це спричиняє значне підвищення чутливості бактерій до хімічних антибіотиків. Таким чином, подібний підхід до фаготерапії забезпечує подвійний ефект: з одного боку, успіх терапії зумовлюється фагоцитарним лізисом патогенної бактерії-мішені, з другого — розвиток у бактерії резистентності до фага викликає стрімке зростання чутливості до хімічних антибіотиків [18; 19]. Оцінити ефективність фаготерапії можна не лише за клінічними ознаками, а і за зростанням титрів фага в результаті лізису уражених бактерій. Відсутність значного клінічного досвіду використання фаготерапії, зокрема у хірургічній практиці, зумовлена низьким поширенням комерційних продуктів суміші фагів, оскільки фагам характерна висока вибірковість, вони проявляють активність до окремих представників у межах одного виду. Проте допускається використання деяких штамів фагів для одноразових лікувальних процедур в окремих випадках моноінфекції з ідентифікованим збудником [20].

Опис клінічного випадку

Пацієнтка Т., віком 55 років, була госпіталізована у хірургічне відділення Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті з трофічною хронічною виразкою лівої гомілки. Розвиток захворювання пов'язано



заний із перенесеним понад 10 років тому тромбофлебітом.

При клінічному огляді встановлена наявність трофічної виразки розмірами 10 × 3,5 см у нижній третині внутрішньої поверхні лівої гомілки, без тенденції до загоєння, з тривалістю процесу понад 3 тиж. Краї виразки індуровані, є помірний перифокальний набряк, шкіра гомілки пігментована. Наявні клінічні ознаки хронічної венозної недостатності лівої нижньої кінцівки. Іншої суттєвої патології не виявлено. Попередні спроби оперативного закриття виразкового дефекту шкіри завершувалися повним лізисом пересаженого вільного тонкошарового клаптя з наступним посиленням запальної реакції та ексудації.

При ультразвуковому скануванні судини лівої нижньої кінцівки виявили значні варикозні зміни підшкірних вен з явищами тромбофлебіту. Лабораторне дослідження продемонструвало збільшення кількості лейкоцитів периферичної крові до 11,3 Г/л із суттєвим зростанням у відсотковому відношенні кількості моноцитів (до 12 %). Мікробіологічна картина мазка з дна рани та ранового ексудату характеризува-

лася присутністю значної кількості грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та слідів грибів роду *Candida*. При визначенні чутливості основного патогену до хіміотерапевтичних препаратів установили резистентність збудника до оксациліну, цефазоліну, цефоперазону, ципрофлоксацину, тобраміцину, гатіфлоксацину, тігецикліну та левофлоксацину. Виділена бактерія характеризувалася помірною чутливістю лише до амікацину. Результати нашого мікробіологічного дослідження у цілому підтверджуються даними, наведеними в літературних джерелах, і відповідають характеристикам *Pseudomonas aeruginosa* як полірезистентної інфекції [21–23]. Чутливість була відсутньою до різних груп антибіотиків, зокрема до препаратів β-лактамного ряду (наприклад, напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринів різних поколінь), фторхінолонів II, III і IV поколінь, аміноглікозидів III покоління та препаратів нової групи — гліцилциклінів.

Враховуючи дані мікробіологічного дослідження, нами була обрана тактика антибіотикотерапії з використанням меропенему (внутрішньовенно) в

максимально допустимому дозуванні, тривалістю 10 днів. Місцеве лікування включало аплікації стерильного фільтрату фаголізатів бактерій *Pseudomonas aeruginosa* (виробництво НВО «Микроген», РФ) в об'ємі до 20 мл на один сеанс протягом 25 днів. Побічних ефектів при місцевому застосуванні бактеріофага не виявлено. Контрольне бактеріологічне дослідження, проведене на 10-й день від початку терапії, не виявило ознак росту *Pseudomonas aeruginosa*. Місцеві зміни характеризувалися зменшенням перифокальних запальних проявів, очищенням дна виразки від фібринозних нашарувань і появою окремих зон епітелізації.

Локальна динаміка захворювання наведена на рис. 1.

Дискусія

Сприятливими умовами для розвитку синьогнійної інфекції в наведеному клінічному випадку, ймовірно, був значний дефект шкірних покривів із локальним порушенням трофіки та, відповідно, зниженням опірності. Місцева терапія антисептиками не забезпечувала належної клінічної ефективності, що спонукало до пошуку та за-



а



б



в

Рис. 1. Локальна динаміка лікування трофічної хронічної виразки лівої гомілки: а — до початку лікування; б — 10 днів від початку лікування; в — 1,5 міс. після завершення терапії



стосування принципово інших методик лікування. Фаготерапія в лікуванні інфекційних захворювань використовувалася протягом тривалого часу у країнах Східної Європи, проте належного аналізу ефективності та безпеки такого методу терапії не проведено.

Потенційні побічні ефекти фаготерапії можуть виникати в результаті дії токсинів (ендотоксинів грамнегативних патогенів) при масивному лізисі бактеріальних тіл і, як наслідок цього, зростання явищ інтоксикації та алергічних проявів. З другого боку, фаги — це скупчення білкових молекул і ДНК, у цілому малотоксичні елементи, проте потенційні медіатори алергічних реакцій. Алергічні прояви при застосуванні окремих очищених культур фагів спостерігали лише у лабораторних тварин [24].

Не виключається можливість генетичної модифікації наступних поколінь бактерій під впливом фагів, здатних передавати генетичну інформацію, але використання саме вірулентних штамів фагів значно зменшує ймовірність передачі генетичних детермінантів наступним поколінням клітин. Докази автономного розмноження фагів у тканинах макроорганізму доведена в лабораторних дослідках на тваринах. Багато дослідників оцінює цей процес із позитивного боку, особливо за умови активізації патогенів, здатних до утворення біоплівки (*Pseudomonas aeruginosa*) [25].

У цілому оцінка ефективності та безпеки фаготерапії в лікуванні полірезистентної інфекції (особливо при системному використанні фагів) потребує проведення додаткових контрольованих клінічних випробувань.

Висновок

Стрімке зростання кількості випадків полірезистентної інфекції у хірургічних клініках актуалізує питання розробки і

пошуку альтернативних терапевтичних підходів. Наведений клінічний випадок продемонстрував достатню клінічну ефективність фаготерапії в лікуванні місцевої інфекції, спричиненої полірезистентною грамнегативною бактерією *Pseudomonas aeruginosa*. Існує потреба в проведенні широкомасштабних клінічних випробувань потенційних можливостей і небезпек фаготерапії задля включення цього виду терапії в стандарти лікування резистентної інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>
2. Falagas M. E. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology / M. E. Falagas, D. E. Karageorgopoulos // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — P. 1121–1122. — doi : 10.1086/528867.
3. Differential habitat use and niche partitioning by *Pseudomonas* species in human homes / S. K. Remold, C. K. Brown, J. E. Farris [et al.] // Microb. Ecol. — 2011. — Vol. 62. — P. 505–517. — doi : 10.1007/s00248–011–9844–5.
4. Catheter-associated urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by exopolysaccharide-independent biofilms / S. J. Cole, A. R. Records, M. W. Orr [et al.] // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82. — P. 2048–2058. — doi : 10.1128/IAI.01652–14.
5. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max / K. Poole // Front. Microbiol. — 2011. — Vol. 2, N 65. — doi : 10.3389/fmicb.2011.00065.
6. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact / V. Aloush, S. Navon-Venezia, Y. Seigman-Igra [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50. — P. 43–48.
7. Poole K. Outer membranes and efflux: the path to multidrug resistance in Gram-negative bacteria / K. Poole // Curr. Pharm. Biotechnol. — 2002. — Vol. 3. — P. 77–98.
8. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* / N. Masuda, E. Sakagawa, S. Ohya [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44. — P. 3322–3327.
9. Morita Y. Antibiotic inducibility of the MexXY multidrug efflux system of

Pseudomonas aeruginosa: involvement of the antibiotic-inducible PA5471 gene product / Y. Morita, M. L. Sobe, K. Poole // J. Bacteriol. — 2006. — Vol. 188. — P. 1847–1855.

10. Multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Morita, J. Tomida, Y. Kawamura, X. Y. Mex // Front. Microbiol. — 2012. — Vol. 3. — P. 408. — doi : 10.3389/fmicb.2012.00408.

11. Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy / A. Sulakvelidze, Z. Alavidz, J. G. Morris // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 649–659.

12. Chan B. K. Phage therapy pharmacology. Phage cocktails / B. K. Chan, S. T. Abedon // Adv. Appl. Microbiol. — 2012. — Vol. 78. — P. 1–23. — doi : 10.1016/B978-0-12-394805-2.00001-4.

13. Chan B. K. Phage cocktails and the future of phage therapy / B. K. Chan, S. T. Abedon, C. Loc-Carrillo // Future Microbiol. — 2013. — P. 769–783. — doi : 10.2217/fmb.13.47.

14. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine / J. P. Pirnay, G. Verbeken, T. Rose [et al.] // Future Virol. — 2012. — Vol. 7. — P. 379–390.

15. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa* / E. M. Waters, D. R. Neill, B. Kaman [et al.] // Thorax. — 2017. — Vol. 72, N 7. — P. 666–667. — doi : 10.1136/thoraxjnl.2016.209265.

16. Labrie S. J. Bacteriophage resistance mechanisms / S. J. Labrie, J. E. Samson, S. Moineau // Nat. Rev. Microbiol. — 2010. — Vol. 8. — P. 317–327. — doi : 10.1038/nrmicro2315.

17. Vale P. F. CRISPR-mediated phage resistance and the ghost of co-evolution past / P. F. Vale, T. J. Little // Proc. Biol. Sci. — 2010. — Vol. 277. — P. 2097–2103. — doi: 10.1098/rspb.2010.0055.

18. Goldhill D. H. The evolution of life history trade-offs in viruses / D. H. Goldhill, P. E. Turner // Curr. Opin. Virol. — 2014. — Vol. 8. — P. 79–84. — doi: 10.1016/j.coviro.2014.07.005.

19. Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa* infected patients / J. A. Marza, J. S. Soothill, P. Boydell, T. A. Collyns // Burns. — 2006. — Vol. 32, N 5. — P. 644–646.

21. Nakamura I. Effectiveness of antibiotic combination therapy as evaluated by the break-point checkerboard plate method for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in clinical use / I. Nakamura, T. Yamaguchi, A. Tsukimori // J Infect Chemother. — 2014. — Vol. 20. — P. 266–269.



22. New options of antibiotic combination therapy for multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / I. Nakamura, T. Yamaguchi, A. Tsukimori [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2015. – Vol. 34. – P. 83–87.

23. *In vitro* and *in vivo* Pharmacodynamics of Colistin and Aztreonam Alone and in Combination against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Yamagishi, M. Hagihara, H. Kato [et al.] // *Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 62, N 2. – P. 105–110. – doi: 10.1159/000449367.E

24. Wedgwood R. J. The recognition and classification of immunodeficiency diseases with bacteriophage FX 174 / R. J. Wedgwood, H. D. Ochs, S. D. Davis // *Birth Defects*. – 1975. – Vol. 11, N 1. – P. 331–338.

25. *In vivo* pharmacokinetics/ pharmacodynamics of colistin and imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection / W. Hengzhuang, H. Wu, O. Ciofu [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56. – P. 2683–2690.

REFERENCES

1. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

2. Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 46: 1121-1122; author reply 1122, doi: 10.1086/528867.

3. Remold S.K. et al. Differential habitat use and niche partitioning by *Pseudomonas* species in human homes. *Microb. Ecol*. 2011; 62: 505-517, doi: 10.1007/s00248-011-9844-5.

4. Cole S.J., Records A.R., Orr M.W., Linden S.B., Lee V.T. Catheter-associated urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by exopolysaccharide-independent biofilms. *Infect. Immun*. 2014; 82:2048-2058, doi: 10.1128/IAI.01652-14.

5. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front. Microbiol*. 2011; 2 (65): doi: 10.3389/fmicb.2011.00065.

6. Aloush V., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y., Cabili S., Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50: 43-48.

7. Poole K. Outer membranes and efflux: the path to multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2002; 3: 77-98.

8. Masuda N. et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44: 3322-3327.

9. Morita Y., Sobe M.L., Poole K. Antibiotic inducibility of the MexXY multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*: involvement of the antibiotic-inducible PA5471 gene product. *J. Bacteriol*. 2006; 188: 1847-1855.

10. Morita Y., Tomida J., Kawamura Y., Mex X.Y. Multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front. Microbiol*. 2012; 3: 408, doi: 10.3389/fmicb.2012.00408.

11. Sulakvelidze A., Alavidz Z., Morris J.G. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001; 45: 649-659.

12. Chan B.K., Abedon S.T. Phage therapy pharmacology. Phage cocktails. *Adv. Appl. Microbiol*. 2012; 78: 1-23, doi: 10.1016/B978-0-12-394805-2.00001-4.

13. Chan B.K., Abedon S.T., Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol*. 2013; 769-783, doi: 10.2217/fmb.13.47.

14. Pirnay J.P. et al. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virol*. 2012; 7, 379-390.

15. Elaine M. Waters et al., Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa* *Thorax* 2017; doi:10.1136/thoraxjnl.2016.209265).

16. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol*. 2010; 8: 317-327, doi: 10.1038/nrmicro2315.

17. Vale P.F., Little T.J. CRISPR-mediated phage resistance and the ghost of coevolution past. *Proc. Biol. Sci*. 2010; 277: 2097-2103, doi: 10.1098/rspb.2010.0055.

18. Goldhill D.H., Turner P.E. The evolution of life history trade-offs in viruses. *Curr. Opin. Virol*. 2014; 8: 79-84, doi: 10.1016/j.coviro.2014.07.005.

19. Elaine M. Waters et al., Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*, 2017; doi: 10.1136/thoraxjnl.2016.20926.

20. Marza J.A., Sivera et al. "Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa* infected patients. " *Burns* 32. 5 (2006): 644-646.

21. Nakamura I., Yamaguchi T., Tsukimori A., Sato A., Fukushima S.,

Mizuno Y. et al: Effectiveness of antibiotic combination therapy as evaluated by the break-point checkerboard plate method for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in clinical use. *J Infect Chemother* 2014; 20: 266-269.

22. Nakamura I., Yamaguchi T., Tsukimori A., Sato A., Fukushima S., Matsumoto T.: New options of antibiotic combination therapy for multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 83-87.

23. Yamagishi Y., Hagihara M., Kato H., Hirai J., Nishiyama N., Koizumi Y., Sakanashi D., Suematsu H., Nakai H., Mikamo H. *In vitro* and *in vivo* Pharmacodynamics of Colistin and Aztreonam Alone and in Combination against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 2017; 62 (2):105-110. doi: 10.1159/000449367. Epub 2016 Oct 28.

24. Wedgwood R.J., Ochs H.D., Davis S.D. The recognition and classification of immunodeficiency diseases with bacteriophage FX 174. *Birth Defects* 1975;11(1):331-8.

25. Hengzhuang W., Wu H., Ciofu O., Song Z., Huiy N.: *In vivo* pharmacokinetics/ pharmacodynamics of colistin and imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2683-2690.

Надійшла 01.06.2017

