

Авторы: Татьяна Петровна **Зефинова**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Казанской государственной медицинской академии — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Казань); Валентина Михайловна **Попова**, докт. мед. наук, вице-президент Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России; Евгений Леонидович **Жиленков**, докт. биол. наук, вице-президент того же учреждения; Олег Васильевич **Лищук**, StatusPraesens (Москва)

МИКРОЭКОЛОГИЯ ФАГОВ: ПОЛИТИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ФАГЕОМЕ ЧЕЛОВЕКА?

Статья опубликована в научно-практическом журнале для врачей «StatusPraesens», №45, 05/2018, с. 110-117



АКТУАЛЬНО

Бактериофаги — вирусы, поражающие бактерии, — самые распространённые на Земле биологические объекты: по оценкам исследователей¹, их общее количество составляет 1031 — в 10 млн раз больше, чем звёзд во Вселенной! Если выложить все фаги планеты в одну цепь, её длина составит 200 млн световых лет. Эти объекты населяют все без исключения биотопы — от океанической воды до человеческого организма. Поневоле проникаешься уважением к численности этого микробиологического «плебса». Парадокс заключается в том, что самые распространённые из наших соседей по планете, на протяжении 3,5 млрд лет прекрасно справлявшиеся с ограничением распространения бактерий, до сих пор весьма таинственны с точки зрения практической медицины. Интерес к фагам, открывшимся человечеству всего лишь столетие назад (и недооценённым на фоне увлечения антибиотикотерапией), возрождается вместе с пониманием их полезности в борьбе с бактериальными инфекциями. Глупо было бы не использовать столь масштабную «политическую силу»!

По мнению ВОЗ², с которым согласилась Генеральная ассамблея Организации Объединённых Наций³, мир вступил в постантибиотиковую эру, когда антибактериальные препараты, на которые сделана ставка в современной инфектологии, один за другим теряют эффективность из-за повсеместного распространения лекарственной устойчивости. Такая ситуация требует принятия неотложных мер. Одним из направлений работы, или семи ключевых столпов, в борьбе с антибиотикорезистентностью эксперты Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (National institute of allergy and infectious diseases) в 2014 году назвали развитие фаготерапии⁴.

Интенсивное изучение бактериофагов на протяжении последних лет привело к пониманию того, что человеческий организм плотно заселён этими вирусами. При этом они не просто составляют компанию своим хозяевам-бактериям, но и находятся в тесном, и разнообразном взаимодействии с людьми. Так зародилась концепция фагеома⁵ — представление о совокупности фагов, живущих в организме человека (по аналогии с микробиомом и виромом).

Иногда можно встретить альтернативный термин «фагобиом», однако его используют реже; кроме того,

так же предложено именовать многообразие клеточных фагосом⁶, что рано или поздно неизбежно вызовет путаницу.

Пожалуй, имеет смысл остановить выбор на фагеоме — в этом материале мы собрали данные о сроках первичной колонизации макроорганизма бактериофагами, их ролях и функциях в организме, возможностях практического использования фагов.

Больше не бывает

Основной резервуар бактериофагов в теле человека — кишечная микробиота. По оценкам исследователей, ЖКТ содержит порядка 10¹⁵ этих вирусов — возможно, самую высокую концентрацию биологических объектов в природе⁷.

Многочисленные научные работы показали, что фаги с лёгкостью выходят за пределы кишки или какого-либо другого органа, и достаточно свободно перемещаются в организме по крови, лимфе и интерстициальной жидкости. По своему количеству они превосходят все остальные вирусы, находящиеся в человеке, вместе взятые.

Недавнее исследование *in vitro* показало, что бактериофаги проходят сквозь эпителиальный слой путём

быстрого (в пределах 10 мин) и направленного транскитоза — проникновения в клетку, продвижения через её структуры (преимущественно мембраны аппарата Гольджи) и выхода с противоположной стороны, причём вирус может «наследить» в клетке частью своего генетического материала⁸. Возможно также перемещение через «щели», где контакты между эпителиоцитами ослаблены. По расчётам авторов, за сутки из кишечника выходят и распространяются по всему организму более 30 млрд фагов. Их обнаруживают практически во всех органах, в том числе в тканях головного мозга (что свидетельствует о способности к проникновению через гематоэнцефалический барьер)^{1,5}.

Быстрая колонизация бактериофагами различных систем организма нашла подтверждение в многочисленных экспериментах с участием животных и людей. Например, после приёма внутрь присутствие лечебного штамма «вирусов бактерий» регистрировали в крови и моче человека; тот же путь назначения оказался эффективным при септицемии и других системных

формах бактериальных инфекций. В целом фаги легко проникают в организм высших позвоночных, но колонизируют надолго только слизистые оболочки — благодаря фиксирующему влиянию особых гликопротеинов, вырабатываемых макроорганизмом¹.

Ещё до рождения?

Вопрос о том, на каком этапе развития начинается формирование фагеома человека, пока мало изучен. Тем не менее недавнее осознание микробного присутствия в эндометрии, амниотической жидкости и ЖКТ плода позволяет экспертам предполагать, что первые бактериофаги также мигрируют в плод из организма матери внутриутробно, вместе с бактериями-хозяевами⁵. Этот факт подтверждён экспериментально *in vivo*: уже через 15 мин после внутривенного введения беременной мыши вирус выделили из тканей плода¹⁰. Косвенно о возможности фагов проходить через человеческую плаценту свидетельствует уже упомянутая способность

Вирулентный или умеренный?⁹

Общий механизм действия всех бактериофагов (интересно, что среди них преобладают ДНК-содержащие вирусы) включает адсорбцию на поверхности клетки, инъекцию генетического материала в бактерию, репликацию, сборку и высвобождение вирионов. Учитывая разнообразие фагов, описываемый процесс может идти по одному из нескольких сценариев, однако найти себе бактерию-хозяина вирус должен обязательно, поскольку он представляет собой облигатный паразит.

Адсорбция происходит в два этапа. Первый — обратимый контакт с бактериальной стенкой за счёт электростатических сил, позволяющий фагу достаточно долго пробыть у поверхности клеточной стенки, чтобы заняться поиском специфических рецепторов. В случае успеха вирус необратимо связывается с бактерией при помощи своего хвоста (у бесхвостых и нитевидных фагов соответствующие приспособления расположены на поверхности капсида).

После прикрепления бактериофаг инъецирует свой генетический материал в бактерию-хозяина (вирусный лизозим точно растворяет клеточную стенку и мембрану, сокращение хвоста производит инъекцию); белковые компоненты остаются снаружи. Крупные фаги содержат в геноме необходимые для репликации компоненты, другие полностью полагаются на бактериальные механизмы — но без бактерий своего вида они в любом случае размножаться не будут.

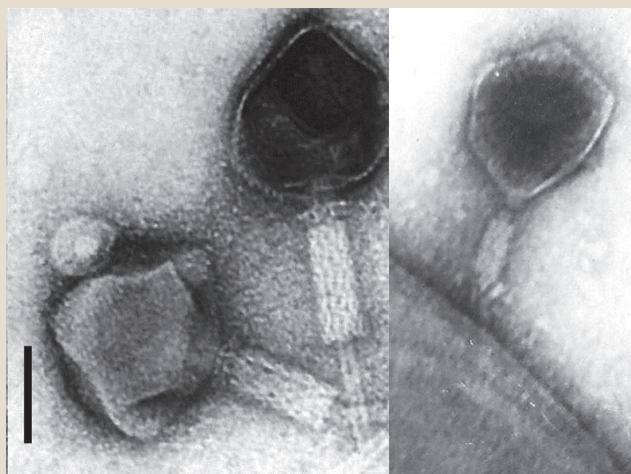
Дальнейший ход событий зависит от типа вируса. У вирулентных фагов жизненный цикл литический: в процессе транскрипции происходит синтез многочисленных копий генетического материала, после чего следуют трансляция и сборка вирусных компонентов (головы, хвоста и внутренних белков), наконец, окончательное созревание вирионов и их выход наружу при лизисе клетки. Умеренные фаги отличаются лизогенным жизненным циклом: вместо синтеза множества новых вирионов их генетический материал (так называемый профаг) встраивается в геном бактерии-хозяина или существует в ней в виде плазмиды. Размножение вируса в этом случае происходит при делении бактериальной клетки, дочерние бактерии которой содержат копии профага. При определённых условиях вирус может извлечь свою нуклеиновую кислоту и начать литический цикл. Иногда при этом он захватывает участки бактериальной ДНК, что служит важным механизмом горизонтального переноса генов.

И вирулентные, и умеренные бактериофаги могут также демонстрировать псевдолизогению. В этом состоянии вирус находится внутри клетки-хозяина, но не реплицируется и не формирует профаг. Как правило, причиной этого становится дефицит питательных веществ для бактерии; когда он исчезает, фаги возвращаются к привычному жизненному циклу.

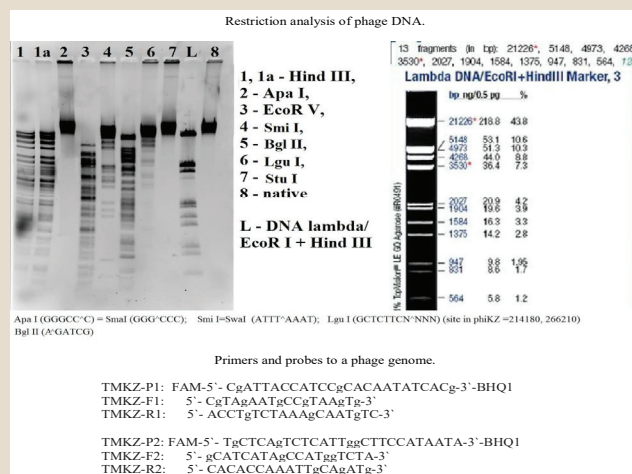
Кроме того, бактериофаги могут вызывать инфекцию, при которой вирионы высвобождаются из бактериальной клетки без её лизиса (например, используя мембранные транспортные комплексы).

Для фаготерапии используют только вирулентные фаги с облигатно литическим жизненным циклом, поскольку только им свойственно быстрое бактерицидное действие; кроме того, они перестают размножаться, выполнив свои функции.

НПЦ «Микромир» располагает собственным музеем вирулентных бактериофагов, каждый из которых имеет детальное описание (паспорт), а также обширной коллекцией бактерий 3–4 группы патогенности, к которым и подбираются фаги из природных источников. Взаимодействуя на регулярной основе с десятками лечебных учреждений, специалисты компании постоянно расширяют свои коллекции микроорганизмов, что позволяет поддерживать содержимое препаратов в актуальном состоянии по отношению к циркулирующей в текущий момент бактериальной флоре.



Приложение №1. Морфологические характеристики фага Pa5-A1-1. Масштаб 50нм.



Приложение №2. Рестрикционный анализ ДНК фага Pa5-A1-1. Праймеры и зонды к фаговому геному

ПАСПОРТ БАКТЕРИОФАГА

№ 197 Дата депонирования 11/3/2015

1. Наименование

Pa5-A1-1

2. Бактерия-хозяин

Pseudomonas aeruginosa

3. Источник выделения

Образец сточных вод, г. Чехов, Московская Область

4. Морфологические признаки (Приложение 1):

Основные структурные компоненты вириона – икосаэдрическая головка диаметром 118–120нм и сокращающийся хвостовой отросток длиной 187–190нм. Отросток покрыт тонкими гибкими филаментозными образованиями. Фаг имеет воротничок – диск диаметром 38–40нм.

5. Характеристика генома

Геном фага – двунитиевая линейная ДНК. ДНК гидролизуетс рестриктазами KspI, HindIII и EcoRI. Фаговая нуклеиновая кислота не гидролизуетс эндонуклеазами NotI, PstI, SmaI и SacI (Приложение 2). По данным секенирования геном фага включает 290 тысяч пар нуклеотидов. С помощью информационных программ GeneMark.hmm и Soft-Berry FGENE в геноме фага Pa5-A1-1 выявлено 374 открытых рамок считывания. В геноме фага не выявлены гены, координирующие токсины и другие известные факторы бактериальной патогенности. Праймеры к геному фага представлены в Приложении 2.

6. Таксономия

Бактериофаг Pa5-A1-1 относится к порядку Caudovirales и семейству Myoviridae (морфотип A1)

7. Механизм адсорбции

На начальном этапе инфекционного процесса фаг адсорбируется на рецепторах бактериальной внешней мембраны

8. Вирулентность

По данным биоинформационного анализа генома у Pa5-A1-1 не выявлены гены, определяющие лизогенный путь развития в системе фаг-клетка. В экспериментах с фагоустойчивыми формами клеток после индукции митомицином С не выявлены фаговые частицы, что свидетельствует о вирулентности Pa5-A1-1.

9. Литический спектр

Фаг Pa5-A1-1 лизирует 36 из 40 тест-штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. На газоне культуры *Pseudomonas aeruginosa* PA01 фаг формирует прозрачные пятна лизиса диаметром 0.8-1.5мм.

10. Параметры инфекционного процесса

Латентный период инфекционного процесса в системе фаг-клетка (PA01) продолжается 35-37 минут. В одной инфицированной клетке воспроизводится 150-170 фаговых частиц.

11. Физико-химические свойства

Фаг не утрачивает литические свойства после инкубирования в средах при pH 4-11 и после нагревания до 55 °C

12. Область применения

Фаготерапия инфекций, этиологическим фактором которых является патогенный штамм *Pseudomonas aeruginosa*.

13. Условия длительного хранения

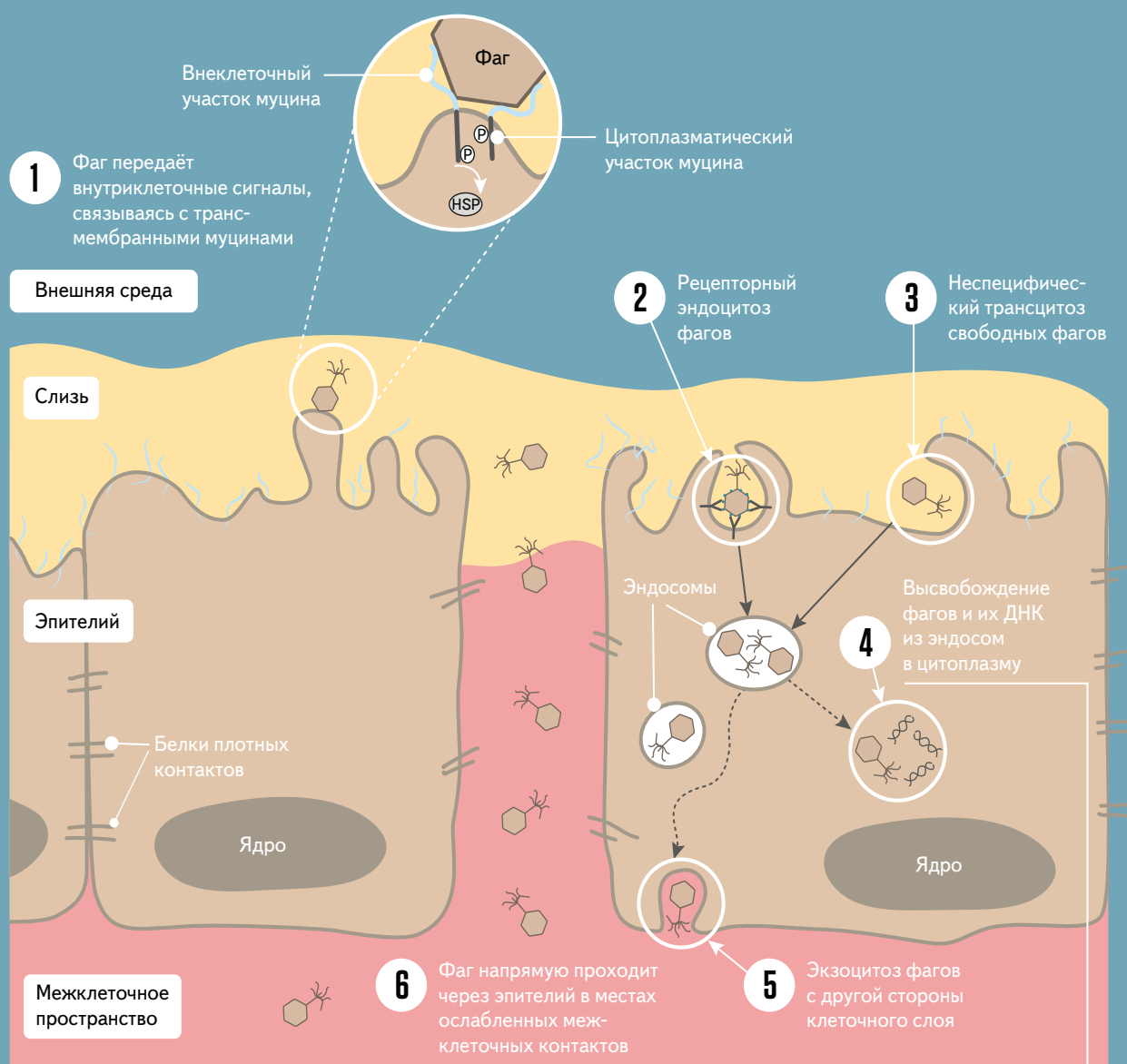
Образцы фага хранятся в лиофилизированном состоянии. Защитная среда включает 1.2% желатина и 40% сахарозы. После высушивания препараты хранятся при температуре +4°C. Пере-закладка на хранение проводится через 5 лет.

Подпись депозитора

[Подпись]

ПРОХОДИТЬ СКВОЗЬ СТЕНЫ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИОФАГОВ С ЭПИТЕЛИЕМ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК*



Выход фагов в цитоплазму может вызвать «подозрение» внутриклеточного иммунитета, который разрушит капсид вируса с высвобождением ДНК. После этого фаговые гены могут включаться транскрипцию и трансляцию. На состояние клетки это практически не влияет, что делает генноинженерные фаги удобным вектором для генной терапии

ВЫВОД: Бактериофаги приспособлены к **взаимодействию с эпителием** и без затруднений проникают сквозь него разными путями. За счёт этого они легко перемещаются по организму, **колонизируя** практически все органы.

Примечания. P — фосфорилирование; HSP — белки теплового шока;

* Barr J.J. A bacteriophages journey through the human body // Immunol Rev. 2017. Vol. 279. № 1. P. 106–122. [PMID: 28856733]

[Концепцию здорового фагеома подтверждает то, что сокращение его численности коррелирует с развитием язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздражённого кишечника.]

преодолевать гематоэнцефалический барьер. Также на это указывает обнаружение фагов в меконии новорождённых, в том числе после хирургического родоразрешения¹¹.

Как и микробиом (относительно скудный во внутриутробном периоде), фагеом новорождённого претерпевает бурное качественное и количественное развитие с первых дней жизни. За динамикой этого процесса проследили сотрудники Университета Вашингтона (Washington University) в Сент-Луисе, штат Миссури, беря образцы кала у четырёх пар здоровых близнецов с 1–4-го дней (определённых как нулевой месяц) до 24-го месяца жизни¹².

Выяснилось, что количество и разнообразие фагов максимальны в первые дни жизни (то есть ребёнок получает их преимущественно от матери), затем эти показатели постепенно уменьшаются с возрастом, в то же время для бактерий наблюдали обратную закономерность. Все вирусы оказались ДНК-содержащими; большинство принадлежали к порядку *Caudovirales* (семейства *Siphoviridae*, *Inoviridae*, *Myoviridae* и *Podoviridae*) и семейству *Microviridae*.

При этом с течением времени доля *Microviridae* возрастала за счёт убывания *Caudovirales*. К 24-му месяцу фагеом стабилизировался и напоминал таковой у взрослых, примерно то же происходило и с микробиомом.

При относительном постоянстве диеты и состояния здоровья индивидуальная коллекция бактериофагов у человека мало изменяется со временем. У разных людей она может сильно различаться, хотя определённый набор вирусов присущ практически всем. Американские исследователи проанализировали кишечный фагеом 64 здоровых добровольцев из географически удалённых друг от друга регионов и пришли к выводу, что в «фагопейзаже» ЖКТ можно выделить три составляющих¹³:

- ключевую (общую для более чем половины людей);
- обычную (ей обладают от 20 до 50% людей; сочетание её с ключевой, по-видимому, можно назвать здоровым кишечным фагеомом);
- редкую (встречается у небольшого числа людей или индивидуальна).

Концепцию здорового фагеома подтверждает то, что уменьшение его разнообразия и сокращение численности коррелируют с такими заболеваниями, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника и ожирение.

Тесные отношения

Всё новые данные о бактериофагах свидетельствуют, что как в природных экосистемах, так и в человеческом организме они служат мощным регулятором бак-

териальных популяций. Причём речь идёт не только о регуляции численности — вирусы влияют на качественный состав микробиоты, которая, в свою очередь, во многом определяет здоровье человека: своеобразный трёхсторонний симбиоз⁵.

Однако этим взаимодействие человека и бактериофагов не ограничивается. К настоящему времени получены данные о том, что иммунная система (преимущественно нейтрофилы) и фаги могут действовать синергично¹⁴. Вирусы нарушают целостность биоплёнок, проникают в их толщу и препятствуют выделению сигнальных молекул бактериального чувства кворума¹⁵. В результате фаги и иммунные клетки получают доступ к бактериям, первые — для размножения, вторые — для противомикробной защиты организма. Таким способом им удаётся подавить те «бактериальные революции», с которыми не удалось бы справиться поодиночке — что уже подтверждено в эксперименте на мышах, заражённых синегнойной палочкой¹⁶.

Исследователи также показали, что бактериофаги эффективно взаимодействуют со слизистыми оболочками — основным местом проникновения инфекций в организм. Вирусный поверхностный белок Highly antigenic outer capsid protein (НОС) обладает иммуноглобулиноподобными доменами, способными связываться с кислыми гликановыми остатками основного гликопротеина слизи — муцина. Благодаря этому, соотношение фагов и бактерий на слизистых оболочках в среднем в 4,4 раза выше, чем в других тканях. В ходе моделирования авторы работы пришли к выводу о том, что фаги, прикреплённые к поверхностному слою слизи, формируют первую линию противобактериальной обороны (независимый иммунитет). Благодаря этому колонизационный пул патогенных микроорганизмов постоянно находится под жёстким контролем. В свою очередь, непрерывный контакт с бактериями, попадающими на слизистую оболочку, обеспечивает вирусы ресурсами — возможностью стабильной репликации¹⁷.

Ещё один интересный факт — чрезвычайно либеральная реакция иммунной системы человека на огромное количество бактериофагов, свободно курсирующих в разных органах и тканях, в том числе с кровью. Возможно, это обусловлено иммуномодулирующим действием вирусов: в исследованиях подтверждено их умеренно ингибирующее влияние на пролиферацию Т-лимфоцитов, продукцию антител и даже на реакцию отторжения аллотрансплантата. Судя по всему, эти проявления фагомодуляции, в свою очередь, находятся под контролем регуляторных Т-лимфоцитов, не допускающих чрезмерной иммуносупрессии⁵.

Поскольку изучение точных механизмов взаимодействия бактериофагов и человека продолжается, можно ожидать, что в скором будущем будут получены новые данные о симбиотической природе этих отношений.

Фагосодержащий гель: показания²⁰

- Повседневный уход за наружными половыми органами здоровых людей, в том числе для нормализации микрофлоры, защиты от вредных воздействий внешней среды, профилактики инфекций, передающихся половым путём (до и после интимной близости).
- Гигиена, профилактика бактериальных инфекций половых органов при наличии факторов риска, в том числе сахарного диабета, онкологических заболеваний (особенно в период проведения лучевой и химиотерапии), при снижении местного и общего иммунитета, грибковых и вирусных инфекциях, пролапсах половых органов, аутоиммунных и других системных нарушениях.
- Профилактика бактериальных инфекций половых органов на фоне нарушения эпителиального барьера (эрозии, травмы и др.), в том числе снижение риска инфицирования заболеваниями, передающимися половым путём.
- Профилактика бактериальных воспалительных заболеваний органов интимной сферы и их рецидивов, в том числе вагинита, неспецифического экзо-и эндоцервицита, бактериального вагиноза, эндометрита.
- Профилактика бактериальных осложнений в акушерстве и гинекологии, в том числе в послеродовом периоде (например, послеродового эндометрита), при хирургических вмешательствах и других инвазивных лечебных манипуляциях на половых органах.

Работа над ошибками

Присутствие бактериофагов с первых дней жизни (а скорее всего, и с внутриутробного периода), их чрезвычайная распространённость в организме, разностороннее взаимодействие с макроорганизмом и, главное, мощное регулирующее влияние на микробиоту различных органов делают эти вирусы привлекательным инструментом для коррекции дисбиотических расстройств.

Этому способствуют и отличительные черты биологии фагов, в частности то, что они:

- размножаются только в бактериях, достигая максимальных концентраций в местах скопления «хозяина» и самоуничтожаясь при его отсутствии;
- проявляют высокую специфичность, поражая строго определённый вид бактерий и не вредя нормальной микробиоте и человеческим клеткам;
- не обладают побочными, токсическими и тератогенными эффектами;
- не способствуют возникновению и распространению антибиотикоустойчивости;
- сочетаются с лекарственными препаратами.

Благодаря перечисленным особенностям применение фагов представляет собой интересный вариант коррекции влагалищной микробиоты во время прегравидарной подготовки и беременности⁹. Задача эта крайне важна, поскольку нарушение равновесия бактериальных влияний во влагалище достоверно повышает риск таких

[Изучение механизмов взаимодействия фагов и человека продолжается, и можно ожидать, что скоро будут получены новые данные о симбиотической природе этих отношений.]

осложнений, как досрочные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и сепсис новорождённых^{18,19}. Кроме того, микробиота половых путей принимает участие в колонизации плодных структур (в частности плаценты), что придаёт дополнительную значимость поддержанию её нормального состава.

В России представлено средство на основе бактериофагов, предназначенное для коррекции влагалищного микробиома и профилактики бактериальных инфекций половых органов — «Фагогин».

Он представляет собой гель для интимной гигиены, содержащий 40 видов фагов, подавляющих рост актуальных штаммов патогенных бактерий *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, а так же представителей родов *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus*.

При тяжёлых и хронических инфекциях фагопрепарат применяют в составе комплексной терапии с антисептиками, антибиотиками или другими лекарственными средствами.

Несмотря на поразительную распространённость бактериофагов на нашей планете, их роль в поддержании стабильности микробиома и гомеостаза человеческого организма — одна из самых малоизученных областей борьбы с инфекциями. Однако, ситуация меняется. Радует, что мы уже знаем о вирусах бактерий достаточно для того, чтобы сделать их своими помощниками в профилактике и лечении заболеваний. Учитывая многообразие фагов и растущий интерес к ним, вероятно, что стратегия взаимовыгодного сотрудничества откроет нашему виду весьма радужные перспективы — которых так не хватало в картине мира, раскрашенной мрачными апокалиптически-постантибиотиковыми красками.

ЛИТЕРАТУРА

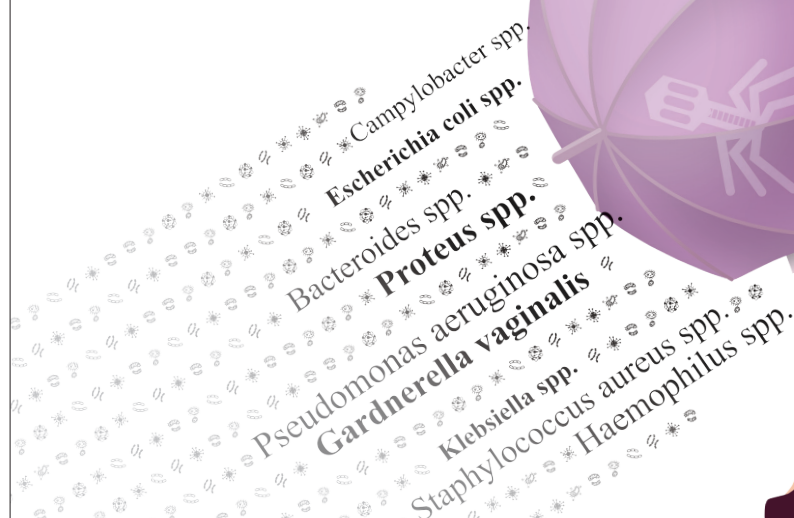
1. Dabrowska K., Switata-Jelen K., Opolski A. et al. Bacteriophage penetration in vertebrates // J. Appl. Microbiol. 2005. Vol. 98. № 1. P. 7-13. [PMID: 15610412]
2. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень. ВОЗ. 2017. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/ru/>.
3. ВООН создана рабочая группа по решению проблемы устойчивости к противомикробным препаратам – URL: <http://news.un.org/ru/story/2017/03/1301771>
4. NIAID's antibacterial resistance program: current, status and future directions. NIAID, 2014. P. 13.
5. Barr J.J. A bacteriophages journey through the human body // Immunol. Rev. 2017. Vol. 279. № 1. P. 106-122. [PMID: 28856733]
6. Barry A.O., Mege J.L., Ghigo E. Hijacked phagosomes and leukocyte activation: an intimate relationship // J. Leukoc. Biol. 2011. Vol. 89 № 3. P. 373-382. [PMID: 20720162]
7. Dalmaso M., Hill C., Ross R.P. Exploiting gut bacteriophages for human health // Trends Microbiol. 2014. Vol. 22. № 7. P. 399-405. [PMID: 24656964]
8. Nguyen S. Baker K., Padman B.S. et al. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers // MBio. 2017. Vol. 8. № 6. [PNID: 29162715]
9. Furfaro L.L., Chang B.J., Payne M.S. Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal period // Front. Microbiol. 2018. № 8. P. 2660. [PMID: 29375525]
10. Srivastava A.S., Chauhan D.P., Carrier E. In utero detection of T7 phage after systemic administration to pregnant mice // Biotechniques. 2004. Vol. 37. № 1. P. 81-83. [PMID: 15283204]
11. Shi Y.C., Guo H., Chen J. et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. P. 3255. [PMID: 29459704]
12. Lim E.S., Zhou Y., Zhao G. et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants // Nat. Med. 2015. Vol. 21. № 10. P. 1228-1234. [PMID: 26366711]
13. Manrique P., Bolduc B., Walk S.T. et al. Healthy human gut phageome // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. № 37. P. 10400-10405. [PMID: 27573828]
14. Leung C.Y.J., Weitz J.S. Modeling the synergistic elimination of bacteria by phage and the innate immune system // J. Theor. Biol. 2017. Vol. 249. P. 241-252. [PMID: 28668337]
15. Лазарева Л.А., Дорофеева Ю.И., Скибицкий В.В., Раевская О.А. Фаготерапия как метод профилактики обострений риносинуситов у беременных // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. № 4 (40). С. 55-60.
16. Roach D.R., Leung C.Y., Henry M. et al. Synergy between the Host Immune System and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen // Cell Host Microbe. 2017. Vol. 22. № 1. P. 38-47. [PMID: 28704651]
17. Barr J.J., Auro R., Furtan M. et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non- host- derived immunity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. № 26. P. 10771-10776. [PMID: 23690590]
18. Son K.A., Kim M., Kim Y.M. et al. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth // Obstet. Gynecol. Sci. 2018. Vol. 61. № 1. P. 38-47. [PMID: 29372148]
19. Brown R.G., Marchesi J.R., Lee Y.S., et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin // BMC Med. 2018. Vol. 16. № 1. P. 9. [PMID: 29361936]
20. Аннотация к гелю с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин». – URL: http://micro-world.ru/wp-content/uploads/2017/03/ANNOTATSIYA_FAGOGIN_Novyi_6.pdf.

ФАГОГИН

Комплексное средство с бактериофагами активно подавляет рост патогенных бактерий

ЭКСПРЕСС-РЕШЕНИЕ

Для восстановления и поддержания хрупкого бактериального равновесия интимной сферы



Средство интимной гигиены применяется для восстановления биоценоза влагалища, улучшения качества слизистой оболочки интимной сферы и мочевыводящих путей, что препятствует развитию неприятных ощущений и симптомов таких заболеваний и состояний как:

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ • ВАГИНИТ • ВУЛЬВИТ • ВУЛЬВОВАГИНИТ

Реклама

БАКТЕРИОФАГИ

созданы природой
в помощь профессионалам

НЕ АНТИБИОТИК



ШИРОКО ПРЕДСТАВЛЕНЫ В АПТЕКАХ РОССИИ

ОТОФАГ: антибактериальная защита ЛОР-органов

ФАГОДЕНТ: антибактериальная защита полости рта

ФАГОДЕРМ: антибактериальная защита кожи и мягких тканей

ФАГОГИН: антибактериальная защита интимной сферы

НПЦ «Микромир»: 8 495 625 32 65 | www.micro-world.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ