

БАКТЕРИОФАГИ:

АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

В статье представлен обзор альтернативного метода лечения инфекционных заболеваний с помощью бактериофагов. Дана краткая характеристика бактериофагов, приведены данные имеющихся к настоящему времени клинических исследований и наблюдений, а также перспективы применения бактериофагов в акушерстве и гинекологии.

Ключевые слова:

*антибиотикорезистентность
альтернативная противомикробная терапия
инфекционные осложнения
профилактика
бактериофаги
Секстафаг®*

Профилактика и лечение инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии сохраняют свою актуальность, несмотря на достижения медицинской науки в последние десятилетия. Специалистам не только не удалось взять инфекционные осложнения (в т. ч. в акушерстве и гинекологии) под полный контроль, но даже сформировалась тенденция к их росту во всем мире [1–3].

В России около 25 тыс. женщин ежегодно погибают от инфекционно-септических осложнений, связанных с беременностью и родами. Важно отметить и ту опасность, которую несут инфекционные заболевания матери для внутриутробного плода и новорожденного. Так, в нашей стране среди причин перинатальной смертности внутриутробные инфекции занимают долю почти 25% и 30% – от всех случаев младенческой смертности, связанной с врожденными пороками развития по причине того же внутриутробного инфицирования [4, 5]. Гнойно-септические осложнения хирургического аборта составляют, по данным разных авторов, 5–25%, после кесарева сечения – 5,2–48%, после экстирпации и надвлагалищной ампутации матки – 6–23%, после лапароскопических операций – около 7% [4]. В случае верификации у пациенток вагинальных инфекций, при опухолях, сахарном диабете, ожирении, а также в пожилом возрасте риск послеоперационных осложнений может достигать 40% [4, 6–8].

Настоящим вызовом для современной медицины можно считать выход из-под врачебного контроля инфекций, которые ранее считались безобидными или легкоуправляемыми у большинства пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы, наряду с усилением болезнетворных свойств, приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам – антибиотикам. По мнению большинства исследователей, в усилении условно-патогенными микроорганизмами патогенных свойств

виновно массовое и бесконтрольное назначение антибиотиков. В 2012 г. председатель ВОЗ Маргарет Чен сообщила о вступлении мира в постантибиотическую эру, когда люди начнут гибнуть от банальной царапины.

Следует отметить, что лидирующей причиной и хронического воспаления, и гнойно-септических осложнений становятся полимикробные ассоциации: чаще всего врач в своей практической деятельности сталкивается с микст-инфекцией, представленной грамотрицательными аэробными и анаэробными возбудителями, причем повреждающее действие на органы репродуктивной системы при таких ассоциациях значительно усиливается [9].

Условно-патогенные микроорганизмы, наряду с усилением болезнетворных свойств, приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам – антибиотикам. В 2012 г. председатель ВОЗ Маргарет Чен сообщила о вступлении мира в постантибиотическую эру, когда люди начнут гибнуть от банальной царапины

В таких условиях успех могла бы принести комплексная лечебная тактика при включении в лечебную схему антибиотиков, полностью перекрывающих весь возможный спектр возбудителей инфекций, причем, согласно современным клиническим рекомендациям, в терапию необходимо включать несколько антибактериальных препаратов. Однако эффект такой комплексной антибактериальной терапии на практике часто бывает недостаточным по нескольким причинам [9, 10].

- Выработка факторов устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных средств.
- Образование биопленок, защищающих микробное сообщество от действия терапевтических средств.
- Нарушение состава нормального биотопа при назначении антибиотиков.
- Высокая частота аллергических реакций на действие антибиотиков.
- Отсутствие на рынке новых антибиотиков.
- Недостаточный эффект и осложнения антибактериальной терапии, нарушение сроков лечения и использование неадекватных доз антибиотиков сопровождаются развитием дисбактериозов, аутоиммунных заболеваний и хронизации воспалительных процессов.

Кроме вышеописанных факторов, сохранению инфекционной угрозы способствуют диагностические сложности при верификации возбудителей, отсутствие единых протоколов лечения у врачей разных специальностей (у гинекологов, дерматовенерологов, урологов). Учитывая инфекционную угрозу, сегодня критически необходимы не только новые данные о свойствах болезнетворных бактерий и их чувствительности к антимикробным средствам, но и разработка инновационных продуктов.

Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование

В этой связи высоким потенциалом для противомикробной терапии обладают бактериофаги. Препараты этой группы успешно применяли в медицине и в «доантибиотическую» эру, с 20-х гг. XX в. [11–16]. Бактериофаги применяли в лабораториях для видовой идентификации бактерий (фаготипирование), неоднократно предпринимались попытки лечения фагами ряда инфекционных заболеваний – брюшного тифа, холеры, дизентерии, уроинфекций [17–19]. Препараты назначали местно (аппликации на пораженный участок кожи, в клизмах), перорально и парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интрадуоденально, внутрибрюшинно и даже в полость легких, сонную артерию и перикард), однако результаты лечения не всегда были однозначны, поскольку больные зачастую не имели бактериологического диагноза [20–23]. Открытие пенициллина привело к утрате интереса у западных исследователей к этому перспективному направлению терапии инфекционных заболеваний, но в СССР исследования продолжались. В СССР изучением бактериофагов с 1923 г. занимался один из учеников и последователей Феликса Д’Эрелля (официальный первооткрыватель бактериофагов) Георгий Элиава, который возглавлял бактериологическую лабораторию в Тбилиси, а впоследствии – Институт бактериофагов. Советские ученые продолжали изучать вопросы, связанные с использованием фагов как в лечебной, так и в противоэпидемической практике [24–27].

В настоящее время во многих западных странах исследователи вновь заинтересовались терапевтическими возможностями бактериофагов. Причиной тому стала катастрофически нарастающая антибиотикорезистентность микроорганизмов, особенно стафилококков и синегнойной палочки [28–31]. В Финляндии, например, бактериофаги даже предлагают включать в йогурты.

Бактериофагами названы специфические вирусы, лизирующие бактерии в очаге воспаления («пожиратели

бактерий»). По механизму действия бактериофаги классифицируют на лизирующие (вирулентные) и умеренные. Лизирующие непосредственно вызывают гибель бактериальной клетки вследствие ее воспаления. Механизм их лечебного действия и самовоспроизводства состоит из нескольких этапов [32–35].

- Адсорбция фаговой частицы на поверхности бактериальной клетки.
- Инвазия внутрь бактерии.
- Внутриклеточная репликация с использованием структурных компонентов бактериальной клетки.
- Разрушение бактериальной клетки и выход нового пула бактериофагов, готовых к инфицированию сохранившихся гомологичных бактерий.

Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование [20, 36, 37].

Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой скорости и высокой специфичности их действия: бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз. Другим важным отличием служит бактерицидное действие бактериофагов, что, с одной стороны, обеспечивает быстрый лечебный эффект, а с другой – предотвращает возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий. Кроме того, бактериофаги воздействуют на биопленки, не оказывают токсических и тератогенных эффектов, а следовательно, безопасны во время гестации и хорошо переносятся [4].

Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой скорости и высокой специфичности их действия: бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз

Таким образом, сегодня происходит «второе рождение» бактериальных вирусов для терапии инфекционных осложнений. Бактериофаги уже нашли свое применение в превентивных мерах по предотвращению бактериального обсеменения, в режимах монотерапии и комплексного лечения. Препараты бактериофагов высокоперспективны в качестве альтернативных или вспомогательных средств химиотерапевтическим антибактериальным препаратам в профилактике инфекционных акушерско-гинекологических осложнений. Особенно это важно у беременных, у которых применение многих химиотерапевтических средств ограничено из-за опасности тератогенного влияния.

В акушерстве и гинекологии бактериофаги используют для коррекции влагалищного дисбиоза, для лечения вагинитов, для предупреждения гнойно-воспалительных осложнений при кесаревом сечении и гинекологических операциях [4, 38–41]. Применение бактериофагов до родов позволяет профилактировать не только акушерские септические осложнения у матери, но и интранатальное инфицирование ребенка [42].

В России проводятся исследования по изучению эффективности бактериофагов в акушерско-гинекологической практике.

В акушерстве и гинекологии бактериофаги используют для коррекции влагалищного дисбиоза, для лечения вагинитов, для предупреждения гнойно-воспалительных осложнений при кесаревом сечении и гинекологических операциях

Так, проведено сравнительное исследование с участием пациенток с бактериальным вагинозом [43]. В ходе лабораторного анализа был выявлен полимикробный состав измененного влагалищного микроценоза. Более чем у 80% пациенток была обнаружена колонизация условно-патогенной микрофлорой – стафилококки составляли 34,3%; кишечная палочка – 23,5%; протей – 10,8%; клебсиелла – 8,2% и синегнойная палочка – 3,4%. Цервикальный биоценоз (просветный и пристеночный) был представлен стафилококком (16,8 и 26% соответственно), кишечной палочкой (12,1 и 17,2%), клебсиеллой (9,4 и 0,8%), синегнойной палочкой (3,8 и 0,4%) и протеем (7,6 и 6,0% соответственно). Была определена чувствительность микрофлоры к антибиотикам и бактериофагам. Данные анализа литической активности полибактериофага поливалентного очищенного показали чувствительность к нему у 76% штаммов стафилококков, у 73% штаммов кишечной палочки, у 55% штаммов представителей рода протей, для клебсиеллы – на 70,8%; для синегнойной палочки – на 66,7%.

Бактериофаги для лечения баквагиноза применяли в виде монотерапии или совместно с антибиотиками. Комбинированный полибактериофаг поливалентный очищенный назначался однократно внутрь в дозе 30 мл или по 20 мл 3 раза в день с одновременным орошением влагалища или на тампонах в течение 5–7 дней. 36 больных получали традиционную антибиотикотерапию. Клиническое улучшение в подгруппах фаговой терапии наступало на 3–5 сут. быстрее в группе лечения антибиотиками. Результаты исследования показали преимущество именно комбинированного применения бактериофагов и антибиотиков [43].

Сравнение результатов бактериоскопии вагинального отделяемого показало снижение микробного обсеменения в группе антибиотикотерапии у 66,6% больных, монотерапии бактериофагами – у 56%, комбинированного лечения – у 89,5%. Отмечено также, что клиническое улучшение происходило на 3–5 сут. быстрее в группе, леченной фагами, чем в группе с антибиотиками.

Восстановление нормобиоценоза влагалища произошло через 1 мес. после фаготерапии у 33 из 42 больных (78,0%), после антибиотикотерапии – у 11 больных из 36 (30,6%). Сравнительную оценку эффективности лечения проводили по результатам клинического и микробиологического обследования через 3, 6 и 12 мес.: нормоценоз восстановился у 34,6% больных, леченных антибиотиками, у 77,4% получавших монофаготерапию, у 82,6% женщин, прошедших комбинированное лечение. Антибиотикотерапия в подгруппе из 36 женщин сопровождалась побочными эффектами в 38,9% случаев (n = 14): тошнота, диарея, головокружение, кожные высыпания и зуд, дисбактериоз. Бактериофаги ни в одном случае не вызывали аллергию. Таким образом, более эффективной и безопасной была сочетанная терапии антибиотиками и бактериофагом.

В ходе другого клинического исследования изучалась эффективность поливалентного полибактериофага Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России) в профилактике инфекционных осложнений абдоминального родоразрешения [9]. Препарат Секстафаг® выпускают в стерильных флаконах по 20 мл стерильного фильтрата фаголизатов бактерий Staphylococcus, Streptococcus, Proteus spp. (P. vulgaris, P. mirabilis), Pseudomonas aeruginosa, энтеропатогенных Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae. Поливалентный полибактериофаг Секстафаг® обладает селективной активностью в отношении наиболее частых ассоциантов при микст-инфекциях верхних и нижних отделов репродуктивного тракта у женщин (стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии), а также Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae.

В упомянутое выше исследование вошли 246 женщин после планового кесарева сечения. Основную группу составили пациентки (n = 102), которым был назначен Секстафаг®, группу сравнения – роженицы (n = 144), у которых проводилась традиционная антибиотикопрофилактика (b-лактамы пенициллины и цефалоспорины 1-го поколения). Одним из критериев включения женщин в группу фаготерапии были аллергические реакции на пенициллины (30,4% женщин). Средний возраст обследованных в обеих группах и структура показаний к абдоминальному родоразрешению (рубец на матке, экстрагенитальная патология, фетоплацентарная недостаточность, тазовое предлежание) не отличались.

Имеющийся опыт фаготерапии и фагопрофилактики в акушерстве и гинекологии показывает сопоставимость лечебных эффектов при их применении с таковыми при назначении антибиотиков, однако требуется продолжение исследований в этом направлении

В ходе операции кесарево сечение полость матки орошали препаратом Секстафаг® в количестве 20–30 мл, а ушиваемую рану – 10,0 мл препарата, кроме того, поли-

валентный бактериофаг вводили интравагинально в объеме 10,0 мл. Назначение препарата бактериофага ни в одном случае не было сопряжено с развитием аллергических реакций и побочных явлений, на фоне антибиотикопрофилактики у двух родильниц были отмечены диспепсические явления.

Основное условие, напрямую влияющее на результат фаготерапии, – определение чувствительности к ним возбудителя. После верификации возбудителей и определения их чувствительности к конкретному фагу можно использовать моноконпонентные поливалентные бактериофаги

У женщин группы бактериофаготерапии не было отмечено ранних послеоперационных осложнений, в группе антибиотикопрофилактики у 3 пациенток выявлена субинволюция матки на 6-е сут. Этим женщинам потребовалось проведение дополнительных вмешательств – вакуум-аспирации из полости матки, назначение дополнительных утеротонических и противомикробных средств.

Из осложнений послеоперационного периода был отмечен один случай развития серомы послеоперационного шва у женщины из подгруппы антибиотикопрофилактики, не потребовавший наложения вторичных швов. У всех пациенток, у которых применяли Секстафаг®, послеоперационный период проходил без осложнений, а заживление шва происходило первичным натяжением [9].

Имеющийся на сегодняшний день опыт фаготерапии и фагопрофилактики в акушерстве и гинекологии показывает сопоставимость лечебных эффектов при их применении с таковыми при назначении антибиотиков, однако требуется продолжение исследований в этом направлении.

К другим перспективам применения бактериофагов в акушерстве и гинекологии можно отнести лечение ВЗОМТ, профилактику и терапию экстрагенитальных инфекций во время беременности, внутриутробной инфекции, послеоперационных осложнений при гинекологических вмешательствах.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы бактериофаги для лечения и профилактики кишечных инфекций – дизентерийный поливалентный, сальмонеллезный гр. А, В, С, Д, Е, брюшнотифозный; против основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний – стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный, а также комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов: колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, содержащий стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный и коли бактериофаги, интести-бактериофаг, включающий дизентерийный, сальмонеллезный, стафилококковый, энтерококковый, про-

тейный, синегнойный и коли бактериофаги [4]. В акушерстве, гинекологии и перинатологии применяют поливалентные бактериофаги (табл.).

Клинический опыт применения бактериофагов показал успешные результаты профилактики и лечения кишечных инфекций, дисбактериозов, гнойно-воспалительных заболеваний при хирургической, педиатрической, гинекологической, ЛОР- и офтальмологической патологии. Отечественными неонатологами доказана высокая эффективность фаготерапии гнойно-септических инфекций у детей раннего возраста [4].

Важно отметить основное условие, напрямую влияющее на результат фаготерапии, – определение чувствительности к ним возбудителя. После верификации возбудителей и определения их чувствительности к конкретному фагу можно использовать моноконпонентные поливалентные бактериофаги.

Лекарственные препараты бактериофагов выпускают в различных лекарственных формах (жидкие, таблетированные). Препараты бактериофагов следует хранить при температуре от 2 до 8 °С в сухом темном месте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам фаготерапии относят:

- строгую специфичность,
- быстрое наступление клинического эффекта,
- селективное проникновение в инфекционный очаг, в т.ч. защищенный биопленками,
- способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов,
- безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний,
- стимуляцию иммунитета,
- возможность совместного применения с антибиотиками и иммунотропными средствами.

Таблица. Комбинированные лечебно-профилактические бактериофаги [4]

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности
Бактериофаг стрептококковый	Streptococcus, Enterococcus
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная E.coli, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг)	Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli
Пиобактериофаг комплексный	Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, vulgaris, Klebsiella pneumoniae, oxytoca, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli
Интести-бактериофаг	Shigella sonnae, Shigella flexneri 1, 2, 3, 4, 6, Salmonella ABCDE, энтеропатогенная E. coli, Proteus vulgaris, mirabilis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что лечебный эффект применения поливалентного бактериофага сопоставим с таковым при антибиотикопрофилактике. Назначение поливалентного бактериофага безопасно для женщин с аллергическими реакциями на антибиотики и хорошо переносится больными.

Учитывая, что бактериофаги являются одними из самых мощных антимикробных агентов, существующих в природе, совершенствование фаготерапии позволит обеспечить новый подход к лечению с целью преодолеть последствия антибиотикорезистентности бактерий и вернуть под врачебный контроль заболевания, вызванные бактериальными патогенами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Санация перед родами и гинекологическими операциями: нужна? не нужна? вредна? Диагностика и коррекция нарушений влагалищного биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическим операциям. Клиническая лекция. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2011: 20.
2. Кадырова Ф.К. Комплексная профилактика гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения. *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* Душанбе, 2006.
3. Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Арушанян А.Р. Профилактика послеоперационных осложнений у женщин с дисбиозом влагалища. *Акушерство и гинекология*, 2008, 5: 53–55.
4. Новахова Ж.Д., Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Чурганова А.А. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. *Трудный пациент*. 2014, 12, 36.
5. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*, 2013, 10: 62–67.
6. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Состояние защитных систем и их коррекция при эндометризах после родов и кесарева сечения. Чита: Поиск, 1999. 103.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Буданов П.В. Профилактика и превентивная терапия инфекционно-воспалительных осложнений внутриматочной хирургии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. 2. 4.
8. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*, 2000, 2: 1–5.
9. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Кабисашвили М.К., Шубина Т.И. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. *Медицинский совет*, 2015, 20: 78–81.
10. Бриль Ю.А. Противомикробная терапия ИППП: от новостей к решениям. *StatusPraesens*. 2015. 1 (24), 39–47.
11. Аавидзе З.И., Чанишвили Т.Г., Булавакова В.А. и др. Бактериофаги для лечения и профилактики гнойно-септических инфекций. Госпитальная эпидемиология. Сборник научных трудов. 1989. 92–4.
12. Булгакова А.И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита. *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* Казань, 1999. 29.
13. Георгадзе И.И., Ивериели М.В., Топурия Н.В. Интерфаги при заболеваниях вирусно-бактериальной этиологии в стоматологической практике. *Медицинские новости Грузии* 1997. 10. 16–19.
14. Колосовская Е.Н., Трегубова Е.С. Опыт использования бактериофага, содержащего фаголизат бактерий рода *Acinetobacter*, с лечебными и противоэпидемическими целями в ожоговом стационаре. Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций: Мат. гор. науч.-практ. конф. СПб., 1994. 28–9.
15. Старкова О.М., Одегова Т.Ф., Главатских И.А. Определение емкости рынка бактериофагов на региональном уровне. Фармация на современном этапе – проблемы и достижения. М., 2000. 1. 133–35.
16. Kwarcinski W, Lazarkiewicz B, Weber-Dabrowska B, et al. Bacteriophage therapy in the treatment of recurrent subphrenic and subhepatic abscess with jejunal fistula after stomach resection. *Pol Tyg Lek* 1994; 49: 535.
17. Меньшиков Д.Д., Янискер Г.Я., Савельева Г.Ф. и др. Чувствительность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний к лечебным бактериофагам. *Антибиотики* 1980. №5. 356–59.
18. Kaczowski H, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Use of bacteriophages in the treatment of chronic bacterial diseases. *Wiad Lek* 1990; 43: 136–41.
19. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy (minireview). *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3: 649–59.
20. Barrow PA, Soothill JS. Bacteriophage therapy and prophylaxis rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol* 1997; 7: 268–71.
21. Крестовникова В.А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей. *Журнал микробиологии* 1947. 11. 56–65.
22. Калинин Т.Ю., Дарбеева О.С. Майская Л.М. и др. Бактериофаготерапия кишечного дисбактериоза у больных неспецифическим язвенным колитом. Горячие точки в гастроэнтерологии. Смоленск, 1995. 118–20.
23. Алферова Э.В. Биологические свойства бактериофага *Enterobacter* и разработка научных основ технологии получения препарата бактериофагов. *Автореф. дисс. канд. биол. наук.* Уфа, 1995. 30.
24. Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварелидзе Л.А. и др. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии*, 1968. 2. 143–45.
25. Георгадзе И.И., Топурия Н.В., Ткемаладзе Л.Г. Получение и использование нового комбинированного биологического препарата Интерфаг. *Медицинские новости Грузии* 1997. 10. 12–16.
26. Куликова И.Н. Клинико-иммунологическая оценка некоторых видов лечения сальмонеллеза. *Автореф. дисс. канд. мед. наук.* М., 1997. 20.
27. Шаликашви С.Р. Комплексное применение специфических фагов, антибактериальных и иммунных препаратов при различной локализации гнойно-воспалительных процессов. *Автореф. дисс. канд. мед. наук.* Тбилиси, 1992. 14.
28. Веселов А.Я., Карманова С.Ю. Литическая активность и специфичность коммерческих бактериофагов. *Клин.-лаб. диагностика*, 1992. 9–10: 55–7.
29. Джавакишвили Н., Гордедзишвиш М. и др. Фагобиодерм – новые перспективы для лечения ран и трофических язв. *Экспер. клиническая медицина* 1999. 2. 83–84.
30. Милютин Л.И. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллез у детей. *Автореф. дисс. докт. мед. наук в форме научного доклада.* М., 1993. 54.
31. Soothill JS. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns* 1994; 20: 209–11.
32. Smith HW, Huggins MB, Shaw KM. Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *J Gen Microbiol* 1987; 133: 1127–35.
33. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy. Review of the principles and results of use of bacteriophage in the treatment of infection. *JAMA* 1934; 23: 769–1939.
34. Полишко Т.Н. Сравнительный анализ воздействия ингибиторов энергетических процессов на эффективность фаговой индукции у стафилококков. *Мпфо биол. журн.* 1998. 60(4). 36–41.
35. Зуева В.С., Дмитриенко О.А., Клицинова Н.В. Роль профагов в формировании антибиотикоустойчивых популяций стафилококков в процессе трансформации, трансдукции и конъюгации. *Антибиотики и химиотерапия* 1996. 41(10). 35–42.
36. Vieu JF, Guillermet F, Minck R, et al. Donnees actuelles sur les applications therapeutiques des bacteriophages. *Bull Acad Natl Med* 1979; 163: 61.
37. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Дисс. ... канд. биол. наук.* М., 2003; 101.
38. Андреев С.В., Волянский А.В. Некоторые особенности местного иммунитета влагалища у женщин с острым и хроническим кольпитом. *Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней*. Харьков, 1993; 33.
39. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении. *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* Пермь, 2003, 21.
40. Ширева Ю.В. Совершенствование диагностики и лечения нарушений микробиоценоза влагалища с преобладанием аэробного компонента. *Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* Пермь, 2003; 24.
41. Qi Cheng, Daniel Nelson, Shiwei Zhu, and Vincent A. Fischetti*. Removal of Group B Streptococci Colonizing the Vagina and Oropharynx of Mice with a Bacteriophage Lytic Enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan; 49(1): 111–117.
42. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгиреева Л.С., Белопольский А.А. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции. *Трудный пациент*, 2014, 8–9, 6–10.