

Е.Г. ДОДОВА¹, Е.А. ГОРБУНОВА¹, И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

ПОСТАНТИБИОТИКОВАЯ ЭРА: БАКТЕРИОФАГИ КАК ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ

В условиях тотальной антибиотикорезистентности микроорганизмов поиск новых способов борьбы с возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний становится жизненно важным. В создавшихся условиях использование бактериофагов является чрезвычайно перспективным. В данном обзоре проведен анализ научных исследований, посвященных применению бактериофагов при лечении инфекций в урологической, акушерской и гинекологической практике. Накопленный клинический опыт демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечебно-профилактических препаратов с бактериофагами. Кроме того, чувствительность основных возбудителей урогенитальных инфекций к фагам все еще остается высокой, что обуславливает широкие возможности и перспективы фаготерапии при инфекционно-воспалительных урогинекологических заболеваниях.

Ключевые слова:

бактериофаг

инфекции

фаготерапия

антибиотикорезистентность

инфекционно-воспалительные заболевания

После открытия антибактериальных препаратов, обладающих селективным действием на микроорганизмы, сложилось впечатление, что наступила эпоха окончательной победы человека над инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ). Но уже вскоре было обнаружено, что по мере расширения масштабов практического применения антибиотиков нарастало и число штаммов микроорганизмов, устойчивых к бактерицидному действию препаратов в результате адаптации и формирования устойчивых ассоциаций микроорганизмов в виде биопленок [1, 2]. Антибиотикорезистентность явилась важной социально-экономической проблемой, т.к. ИВЗ, вызванные устойчивыми штаммами, отличаются более длительным течением, частыми рецидивами, чаще требуют госпитализации и превышения срока пребывания в стационаре на 6–13 суток [3, 4].

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о критической ситуации: резком увеличении скорости распространения госпитальных инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, на фоне дефицита новых классов антибиотиков. По современным данным, более 60% возбудителей априори резистентны к большинству антибиотиков, а через 10–20 лет эта цифра будет близка к 100%. Особое беспокойство вызывает распространение внутрибольничных инфекций и рост частоты рецидивирующих или не поддающихся терапии заболеваний. Катастрофически нарастающая лекарственная невосприимчивость возбудителей негативно влияет на эффективность уже разработанных схем, приводит к повышению длительности заболевания и высокой веро-

ятности осложнений [5]. За последние 20 лет разработки новых антибиотиков, что требует внушительных экономических затрат, практически не проводились.

Распространенность грамотрицательных бактерий, в частности *Klebsiella spp.*, *E. coli* и *Proteus spp.*, становится чрезвычайно актуальной для клинической практики, т.к. их плазмидные ферменты способны разрушать цефалоспорины III и даже IV поколения. Особенно большую опасность представляет возбудитель инфекций мочевыводящих путей *E. coli*, устойчивый ко многим антибактериальным препаратам: фторхинолонам, ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину [6]. Кроме того, в развитии осложненных форм течения воспалительных процессов в акушерской и гинекологической патологии возросла роль *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecium* и *P. aeruginosa*. Устойчивость к фторхинолонам является ненадуманной проблемой при лечении мочеполовых инфекций в России. Использование макролидов (азитромицина и кларитромицина) в качестве препаратов выбора при лечении инфекций в гинекологической практике привело к тому, что к ним выработалась устойчивость у метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Кроме

По современным данным, более 60% возбудителей априори резистентны к большинству антибиотиков, а через 10–20 лет эта цифра будет близка к 100%

того, в мире отмечается четкая тенденция роста резистентности к макролидам у *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, что ставит под угрозу этот жизненно важный класс АМП [3]. ИППП возникают чаще на фоне активизации условно-патогенной микрофлоры, и число таких случаев неуклонно растет, особенно в условиях агрессивной антибактериальной терапии инфекций и нацеленности на абсолютную стерильность нижнего отдела половых путей. По данным ВОЗ 2014 г., наблюдается крайне высокий уро-

вень резистентности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, в т. ч. к пенициллинам, что обусловлено продукцией β -лактамаз, а также к цефтриаксону, являющемуся последним резервом лечения гонореи, в т. ч. при беременности. В мире люди погибают от метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*. Частота устойчивости к тетрациклинам среди наиболее клинически значимых микроорганизмов настолько высока, что уже не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций [7, 8, 9]. Именно поэтому проблема антибиотикорезистентности стала одной из самых актуальных для человечества [10–12].

Кроме устойчивости к бактерицидному действию, причинами низкой эффективности антибиотиков является также недостаточная избирательность действия, из-за чего происходит гибель не только патогенных микроорганизмов, но и резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры. В результате этого процесс самоочищения слизистых урогенитального тракта нарушается, что приводит к росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и рецидивированию заболевания. Также отмечается низкая комплаентность в лечении у пациенток из-за возникновения неприятных побочных эффектов антибиотиков – диареи, тошноты, аллергических реакций и т. д. [13, 14].

В 2014 г. ВОЗ официально заявила о кризисе антибактериальной терапии, опубликовав доклад, суть которого сведена к выводу: «Мир вступил в постантибиотиковую эру» [5]. В данном аспекте приоритетными задачами стали: 1 – противодействие распространению резистентных микроорганизмов, 2 – поиск альтернатив для антибиотикотерапии. Одним из результатов такого поиска является вновь возросшее внимание к возможностям использования бактериофагов – специфических вирусов, уничтожающих строго определенные патогенные микроорганизмы [15].

Стремительно развивающиеся современные технологии секвенирования микробных геномов фагов и молекулярно-биологические методы способствовали более рациональному подходу к отбору и применению лечебных бактериофагов. В США бактериофаги одобрены для использования с 2007 г. [9], однако в Польше, Франции, бывшем Советском Союзе, а сейчас в России и Грузии использование лечебных фагов в клинической практике никогда полностью не прекращалось, и исследовательские работы продолжают до настоящего времени [15, 16].

По данным американских исследований (Kutter E., 2008), успех борьбы с бактериальной резистентностью обеспечивается соблюдением двух условий: первое – в грамотном отборе строго специфичных фагов против каждого вида бактерий и второе – в систематическом типировании патогенных бактерий с выявлением их фагочувствительности для своевременной коррекции состава фаговых коктейлей. Часто фаготерапия в комбинации с антибиотиками демонстрирует более эффективный результат, чем каждый вид лечения в отдельности. Поэтому применение бактериофагов не только в качестве монотерапии, но и

совместно с антибиотиками является одним из перспективных направлений современной терапии ИВЗ [17].

В зарубежной практике фаги используют в лечении ожоговой и хирургической инфекции, а также при ИВЗ лор-органов. Особенно эффективны бактериофаги при ИВЗ, вызванных резистентными к антибиотикам штаммами стафилококков и синегнойной палочки, в отличие от лечения антибиотиками, где эффективность не превышает 64%, при назначении бактериофагов эффективность терапии достигает 82%. При этом наибольшая эффективность фаготерапии наблюдается при внутривенном введении – 95% в сравнении с местной аппликацией препарата. Это свидетельствует о высокой чувствительности штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*, в т. ч. устойчивых к антибиотикам, к гомологичным фагам. При тщательном подборе фаговых препаратов их действие сопоставимо и даже в некоторых случаях превосходит эффективность антибиотиков [18].

Кроме устойчивости к бактерицидному действию, причинами низкой эффективности антибиотиков является также недостаточная избирательность действия, из-за чего происходит гибель не только патогенных микроорганизмов, но и резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры

Данных об использовании бактериофагов в акушерской, гинекологической и урологической практике в зарубежной литературе в настоящее время крайне мало. Совершенно другая тенденция прослеживается в российских исследованиях, в которых имеется широкая доказательная база о клинической эффективности бактериофагов, которые активно используются для лечения патологии репродуктивной системы. Многолетнее клиническое использование препаратов с бактериофагами при инфекционных заболеваниях свидетельствует об их эффективности в 77–93% случаев [8, 10]. Часто встречающийся микст из возбудителей ИВЗ требует проведения комбинированной терапии, и в этом аспекте фаготерапия также имеет значимые преимущества, ведь комбинация бактериофагов не сопровождается их взаимодействием между собой и не ведет к изменению схем их применения.

Среди имеющихся лечебно-профилактических препаратов бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген» в лечении урогинекологических заболеваний хорошо себя зарекомендовали комбинированные препараты, содержащие фаги к нескольким штаммам возбудителей – Пиобактериофаг поливалентный и Секстафаг, который содержит смесь фаголизатов бактерий *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [19, 20].

В урологии наиболее остро стоит проблема антибиотикорезистентности к фторхинолонам и борьба с устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий. Одна из особенностей бактериофагов – возможность адаптации к циркулирующим среди населения бактериальным штам-

мам – возбудителям инфекций. Поэтому бактериофаги, адаптированные производителем к возбудителям определенной популяции населения, являются эффективной альтернативой антимикробным препаратам. Исследование фармакокинетики и адаптации препаратов бактериофагов к свежевыделенным возбудителям гнойно-воспалительных осложнений у урологических больных позволяет повысить число фагочувствительных штаммов на 10–40%. Высокий уровень выделения фагов с мочой через 2 ч после приема и, что важно, в более отдаленные сроки (через 3–6 сут.) свидетельствует о поддержании высокой концентрации фагов за счет размножения их на гомологичных фагочувствительных микроорганизмах. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования фагов в урологических стационарах для направленной борьбы с госпитальными инфекциями [21]. Микробиологические исследования доказали, что фагочувствительность нозокомиальных клинических культур, изолированных при инфекциях мочевого пузыря, составляет 70–93% для *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков, 68–75% для кишечной палочки и 43–61,5% для *P. aeruginosa*, что демонстрирует высокую эффективность бактериофагов, входящих в состав препаратов для лечения мочевых инфекций [11, 22].

В российской литературе описан огромный опыт эффективного лечения бактериофагами урологических больных. Еще в 90-х гг. доказана эффективность перорального применения комплексного пиобактериофага и его дополнительного введения по дренажам, что позволяет санировать мочевые пути в 87,5% случаев и достичь клинко-лабораторного улучшения уже на 4–5-е сутки [22–24]. При сравнении путей введения бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь, хронический простатит) выявилось, что бактериологическая эффективность фаготерапии была более выраженной при пероральном приеме препаратов, достигая 77–93%, в отличие от локального применения фагов через дренажи, где эффективность не превышала 73–77%. Кроме того, эффективность пероральной фаготерапии была сопоставима с положительными результатами лечения ципрофлоксацином и намного выше, чем при антибиотикотерапии традиционными препаратами (гентамицин, налидиксовая кислота, цефазолин, ампиокс), что делает перспективным использование фаговых препаратов в лечении резистентных госпитальных инфекций [21].

Отдельную нишу фаготерапия занимает в борьбе с инфекционными заболеваниями в акушерстве и гинекологии. В исследованиях Ю.А. Захаровой в соавт. (2013) Секстафаг использовался в комплексной терапии пиелонефрита у беременных перорально и в виде вагинальных тампонов в течение 7–14 дней. При исследовании микрофлоры выяснилось, что самыми частыми возбудителями пиелонефрита являются *E. coli*, *S. pyogenes* и другие аэробные микроорганизмы, которые были высокочувствительны к фагам, содержащимся в данном препарате (74,9–90%), и сопоставимы с чувствительностью к антибиотикам – 52,7–96%. Положительная динамика клинко- лабора-

торных показателей наблюдалась у всех пациенток. При этом фаготерапия снизила лекарственную нагрузку на организм беременной женщины в виде дополнительного назначения антибиотиков на 23,5% по сравнению со стандартным лечением. Необходимо особо отметить, что рецидив пиелонефрита перед родами наблюдался только у 9,4% беременных, получавших бактериофаги, что было значительно ниже, чем в группе лечения антибиотиками (33,3%). Преимуществом использования бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности явилось не только снижение на 15% частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде, но и более редкое выявление инфекционной и соматической патологии у новорожденных [25].

В исследованиях Е.Л. Макаровой [26] изучалась эффективность лечения бактериофагами пиелонефрита у беременных с анемией. В результате было установлено, что при добавлении бактериофага к основному лечению риск преждевременных родов и осложнений родовой деятельности снижался в 2 раза. Кроме этого, улучшались показатели обмена железа и меди в сыворотке, которые приближались к нормальным значениям у здоровых беременных. Полученные результаты указывали на то, что бактериофаги опосредованно влияют на биохимический состав крови и механизмы антиоксидантной защиты организма, поэтому было рекомендовано исследовать данные показатели для оценки эффективности проведенного лечения [26].

Фаготерапия снизила лекарственную нагрузку на организм беременной женщины в виде дополнительного назначения антибиотиков на 23,5% по сравнению со стандартным лечением

Работы по изучению методов профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения расширили возможности применения фагов в акушерстве и гинекологии. Например, по данным А.Г. Трушкова (2003), комплексный препарат бактериофагов Секстафаг, предварительно адаптированный к штаммам микрофлоры родильного отделения, применяли в виде интраоперационного орошения полости матки и перорального приема после операции. В результате было получено статистически значимое снижение гнойно-воспалительных осложнений у пациенток, получавших фагопрофилактику (18,7%), чем в группе стандартной антибиотикопрофилактики (26,7%), при этом сократилась длительность пребывания женщин в стационаре на 3,6 суток. Авторы также отмечают отсутствие негативного влияния на состояние физиологической микрофлоры биотопов влагалища и кишечника, что, несомненно, улучшает состояние больных [27]. Современные данные показывают, что орошение полости матки и ушиваемой раны Секстафагом и интравагинальное применение после операции обуславливает отсутствие послеоперационных осложнений (субинволюция матки, послеродовый эндометрит и др.) и

сопоставимо по эффективности со стандартной антибиотикопрофилактикой, но при этом безопасно для женщин с аллергическими реакциями на антибиотики, не влияя на лактацию и не обладает побочными эффектами [28].

Успешные результаты демонстрирует ряд исследований по применению фагов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей и ВЗОМТ. Бактериофаги не только позволяют добиться бактериостатического эффекта путем направленного действия на широкий спектр возбудителей без оказания системного влияния, но и, по зарубежным данным [29], активизирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно важно при лечении длительно текущих и хронических заболеваний. Так, в исследовании М.М. Падруль в соавт. (2003) при лечении хронического эндометрита после определения чувствительности выделенных из полости матки возбудителей проводились внутриматочные инстилляции Секстафагом в течение 5 дней, после которых клиническое и микробиологическое выздоровление было достигнуто в 75% случаев. Эффект лечения был достигнут вследствие высокой чувствительности выделенной микрофлоры к фагам – более 80%, тогда как только к 2 антибиотикам она была выше 50% [30]. Интересно исследование сочетанного применения бактериофагов и инфракрасного лазера для лечения хронического неспецифического эндометрита, которое позволяет добиться элиминации возбудителей и стимулировать рецепторную активность эндометрия за счет физиотерапевтического воздействия. Особенно значимым для клинического результата является то, что литическая активность фаговых частиц под воздействием низкоинтенсивного инфракрасного лазерного спектра имеет выраженную тенденцию к усилению. После лечения, проведенного по данному алгоритму, купирование жалоб и клинических симптомов заболевания произошло у 84,4% женщин. Кроме этого, у 71,8% больных в течение 2 мес. по окончании лечения регистрируется снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи, которое достигается за счет сочетанного иммуномодулирующего действия бактериофагов и преформированного физического фактора. Данный метод хорошо зарекомендовал себя как этап подготовки и планирования беременности у пациенток с хроническим эндометритом [31].

По некоторым данным, хороший эффект в терапии ВЗОМТ достигается при совместном использовании озонированного раствора и бактериофагов. Проведенные российские исследования [32, 33] показали, что сочетанное лечение озоном и бактериофагами сопровождается не только выраженным клиническим эффектом и сокращением частоты рецидивов в течение года в 2,6 раза, но и нормализует показатели местного и системного иммунитета (повышение иммунорегуляторного индекса на 30%, снижение иммуноглобулинов крови, нормализация секреторного IgA и снижение ИЛ-6). При озонотерапии в комбинации с бактериофагами не оказывается влияния на лизирующую способность фагов, восстанавливается баланс антиоксидантной системы и снижаются сроки госпитализации на 4 дня, что экономически выгодно [32, 33].

Одним из перспективных направлений в гинекологии является фаготерапия рецидивирующих инфекций нижних отделов половых путей. Нарушения микроценоза влагалища и вагинит являются значимой проблемой, т. к. служат ко-фактором развития папилломавирусной инфекции, причиной осложнений родов и послеродового периода, невынашивания беременности и др. Поэтому поиск новых методов лечения данных состояний является актуальной проблемой современной гинекологии [2]. В исследованиях Ж.Д. Новаховой в соавт. (2014) при рецидивирующих нарушениях микроценоза и воспалительных заболеваний органов малого таза применялся хорошо зарекомендовавший себя поливалентный препарат Секстафаг. Было установлено, что клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7% по сравнению с 71,4% при интравагинальном введении метронидазола. Важно отметить, что при лечении бактериофагами частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического вагинита на протяжении 6 мес. наблюдения после терапии снизилась в 4,2 раза. Авторы также отмечают высокую комплаентность пациенток к лечению и отсутствие аллергических реакций во время терапии фагами [34]. Кроме лечения ИВЗ нижних отделов половых путей, препараты с бактериофагами высокоэффективны в профилактике рецидивов воспаления, что демонстрирует отсутствие рецидива бактериального вагиноза и вагинита у 87,5% пациенток в течение 7 мес. после проведения фагопрофилактического курса [14].

В аналогичном исследовании Х.А. Белопольской (2012) отмечено, что при лечении бактериального вагиноза, клиническое улучшение происходило на 3–5 сут. быстрее в группе пациентов, применявших перорально и интравагинально бактериофаги, чем в группе с антибиотиками. Показатели микробного обсеменения вагинального отделяемого условно-патогенными микроорганизмами уменьшились с 10^8 – 10^9 КОЕ/мл до 10^{3-4} КОЕ/мл в более сокращенные сроки (за 3–5 дней) у 88,1% женщин после бактериофаготерапии, тогда как в группе антибиотикотерапии положительный эффект был получен на 8–12-й день лишь у 52,7% пациенток. Особое значение имело восстановление нормобиоценоза влагалища, которое регистрировалось через 1 мес. после фаготерапии у 78,0% больных, а после лечения антибиотиками – у 30,6%. Учитывая строгую специфичность фагов к гомологичным возбудителям, количественный состав лактофлоры не изменялся после лечения. Кроме того, фаготерапия не вызывала побочных эффекты в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, вульвовагинального кандидоза. Через 3, 6 и 12 мес. после лечения поливалентным бактериофагом сравнительная оценка клинических и микробиологических показателей характеризовалась восстановлением нормобиоценоза, а также более низкой частотой рецидивирования по сравнению с антибактериальной терапией. Наиболее эффективным оказалось использование бактериофагов в комбинации с антибиотиками. Как было отмечено в ранних работах, для эффективности фаготерапии необходимо исследовать чувствительность выделенной микрофлоры к лечебным фагам. В результате определения литической активности полива-

лентного бактериофага для штаммов, выделенных от больных с вагинитом и бактериальным вагинозом, чувствительность к основным возбудителям (стафилококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка) составила 55–76% случаев, что подтверждает эффективность их применения для данной патологии и указывает на сопоставимую с антибиотиками эффективность. Полученные результаты обеспечивают возможность выбора альтернативного метода лечения с помощью бактериофагов, что крайне важно при наличии противопоказаний к назначению антибиотиков, их непереносимости, а также резистентности возбудителей к антибиотикам [35].

На данном этапе накопленных знаний фундаментальной науки и имеющегося клинического опыта можно выделить следующий ряд преимуществ бактериофагов:

- строгое селективное действие, в т. ч. при наличии биопленок;
- отсутствие влияния на физиологическую микрофлору;
- стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета (что особенно значимо при лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний);

- возможность применения у пациентов с аллергическими реакциями к антибиотикам;
- полная совместимость с любыми лекарственными средствами;
- отсутствие токсических и тератогенных эффектов;
- безопасность приема во время беременности;
- отсутствие побочных эффектов;
- сокращение длительности лечения за счет быстрого действия и глубокого проникновения в очаг инфекции [14, 17].

Необходимо отметить, что наиболее приемлемым является использование комплексных препаратов, содержащих фаги к нескольким штаммам возбудителей, что дает возможность проводить терапию с учетом полимикробной этиологии урогенитальных инфекций.

На основании анализа данных, имеющихся в настоящее время, становятся очевидными широкие возможности и перспективы использования бактериофагов в акушерстве, гинекологии и урологии. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать повышению эффективности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Давыдов А.И. Смешанные вульвовагинальные инфекции - проблемы терапии и экстренной профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2006. 2(5): 16-19.
2. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотик? *Cons. Med.*, 2011. 6: 45-49.
3. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятиях в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. Справочник поликлинического врача. 2014. 7: 60-63.
4. Mitchell J Schwaber, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007. 60 (5): 913-920.
5. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 256 p.
6. Радзинский В.Е., Полина М.Л. Биоценоз влагалища и противомикробная терапия: бездействие от незнания – ятрогения? *Status Praesens*. 2009. 6: 34-7.
7. Perepanova TS, Kozlov RS, Dekhnic AV et al. Choice of antibacterial drugs in urinary infection. *Urologiia*, 2012: 4-8.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007 (464 с): 20-23.
9. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиология и антимикроб. Химиотерапия*, 2012. 14: 280–302.
10. Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Игнатьев Г.М. Лечение-профилактические препараты бактериофагов: краткий обзор производства и применения. *Биопрепараты*, 2013. 4(48):4-6.
11. Бондаренко В.М. Новые горизонты бактериофаготерапии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4: 1-10.
12. Щербенков И.М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? Современные возможности фаготерапии в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*, 2013. 3.
13. Падруль М.М., Кобаидзе Е.Г., Олина А.А., Садыкова Г.К. «Ренессанс» фаготерапии воспалительных процессов. Современные проблемы науки и образования. 2015. 1.
14. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. *РМЖ*, 2015. 1: 14-15.
15. Elizabeth Kutter. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. 1997: 35-42.
16. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л., Дурманова З.В. Пути совершенствования лечебно-профилактических бактериофагов. Биопрепараты. 2010. 3(39): 53-54.
17. Elizabeth Kutter. Chapter: Phage Therapy. *Practical Handbook of Microbiology*, Second Edition. 2008: 713-730.
18. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Vorris JG. Bacteriophage therapy (mini-review). *Antimicrob Agents Chemother.*, 2001. 45(3): 649-659.
19. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*, 2013. 10.
20. Государственный реестр лекарственных средств. Секстафаг. ЛС-001049.
21. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний, Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004; 21 с.
22. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний. *Урология и нефрология*, 1995. 5: 14-17.
23. Пушкарев А.М. Этиотропная терапия инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде поливалентными бактериофагами: Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа. 1999: 24 с.
24. Кисина В.И., Перепанова Т.С., Забиров К.И. и др. Фаготерапии воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин. *Вест. дерматол. венерол.* 1996. 5: 45-48.
25. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты. *Медицинский совет*, 2013. 8: 58-62.
26. Макарова Е.Л. Клинико-биохимические исследования у беременных с пиелонефритом при лечении бактериофагами. Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь. 2008: 21 с.
27. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь. 2003: 21 с.
28. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Кабисашвили М.К., Шубина Т.И. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. *Медицинский совет*, 2015. 3: 70-73.
29. Weber-Dąbrowska B, Zimecki M, Kruszel M, Kochanowska I, Łusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences*, 2006. 51: 242-244.
30. Падруль М.М., Меззи Х, Олина А.А. Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003. 287 с.
31. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста. *Трудный пациент*, 2013. 8-9 (11): 6-10.
32. Мотовилова Т.М., Гречканев Г.О., Горшунова Л.Г. Перспективы совместного применения озоно- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий. *Медицинский альманах*, 2014. 5(35): 91-93.
33. Никишов Н.Н., Д'Мелло Ч.Р., Гречканев Г.О. Сочетание озоно- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2008. 4(8): 66-70.
34. 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: 36-39.
35. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгиреева Л.С., Белопольский А.А. Возможность фаговой терапии гинекологической инфекции. *Трудный пациент*, 2014. 9: 6-8.