

# Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии

Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета

## Информация об авторах:

Буданов Павел Валерьевич – профессор кафедры, доктор медицинских наук

Новахова Жанна Даниловна – врач акушер-гинеколог

Чурганова Анастасия Алексеевна – ассистент кафедры, кандидат медицинских наук

**Резюме:** широкое применение антибиотиков привело к резкому росту антибиотикорезистентности. Проведен анализ литературы по применению бактериофагов. Представлены собственные клинические наблюдения. Перспективы применения бактериофагов заключаются в селективной антибиотикотерапии в условиях резистентности химиопрепаратов, высокоточной диагностики, применению в онкологии. Проведенное исследование показало, что поливалентный пиобактериофаг (Секстафаг®) в виде моно- и сочетанной с антибиотиками терапии повышает эффективность лечения, уменьшает частоту рецидивов и обладает высокой комплаентностью.

**Ключевые слова:** лечение ВЗОМТ бактериофаги, вагинит, бактериальный вагиноз, Секстафаг, Фагогин

**Summary:** high incidence use of antibiotics has led to a rapid increase of antibiotic resistance. A review of the literature on the use of bacteriophages. Presented own clinical studies. Perspectives treatment of bacteriophages are as selective antibiotic when there are resistance to chemotherapeutic drugs, diagnostic precision, use in oncology. The study showed that the multivalent piobakteriophag (Sextaphag) in the form of mono-and combined therapy with antibiotic`s increases the effectiveness of treatment, reduces the frequency of relapses and has a high compliance.

**Keywords:** bacteriophage treatment of PID, vaginit, bacterial vaginosis, Sextaphag, Fagogin

Инфекционная патология женских половых органов является наиболее актуальной проблемой акушерства, гинекологии и перинатологии, так как именно с ней связаны воспалительные заболевания гениталий, привычное невынашивание беременности, бесплодие, хронические тазовые боли, внутриутробная инфекция плода и новорожденного [1, 2, 3, 4].

Этиологическая структура воспалительных заболеваний половых органов женщины крайне разнообразна. Спектр возбудителей включает в себя десятки видов всех классов микроорганизмов – бактерии, вирусы, простейшие и грибы [5, 6]. Преобладают смешанные инфекции, в составе которых частота бактериальных агентов и их ассоциаций превышает 60%. При внутриутробной инфекции резко увеличивается частота осложнений беременности, ассоциированных с бактериальными поражениями. Преобладают потери беременности и плацентарная недостаточность [3, 7, 8]. Среди

инфекционных причин антенатальной смертности смешанные инфекции составляют 75% [2, 3, 7].

В последнее время стало понятным, что без использования современных достижений фундаментальной и клинической микробиологии решение проблемы инфекционной патологии практически невозможно. Успехи в области молекулярной и биохимической вирусологии связаны с раскрытием стратегии вирусного генома, выявлением особенностей биосинтеза облигатных для бактерий паразитов – бактериофагов. Тем не менее, проблема профилактики и лечения различных острых и хронических, в том числе персистирующих бактериальных инфекций, еще далека от окончательного разрешения [4, 5].

Еще одним вопросом является выбор метода контроля за эффективностью лечения, определение критериев бактериологической излеченности, безопасность терапии [2, 4, 6, 9]. Неадекватная оценка тяжести течения инфекционного процесса и неправильно разработанная стратегия терапии приводят к развитию аутоиммунной патологии и хронизации воспалительных заболеваний [9, 10, 11].

В структуре патологии, связанной с персистирующими, рецидивирующими инфекциями, глобальной проблемой являются нарушения иммунитета. В настоящее время более трети всей патологии человека протекает в сочетании с клиническими признаками иммунной недостаточности, что определяет тяжесть клинических проявлений заболевания, развитие осложнений и ухудшение прогноза. Именно снижение локальной и общей резистентности организма приводят к длительно существующим заболеваниям.

Изменение парадигмы иммунитета беременности создает длительно существующее повышение риска манифестации и рецидивирования персистирующих инфекций у беременных и новорожденных [1, 2, 3, 7].

В настоящее время основой правильной врачебной деятельности является использование принципов доказательной медицины, основывающейся на знании сочетания доказанной эффективности лечебных воздействий и подтверждения их безопасности. Именно оценка соотношения предполагаемой пользы к прогнозируемому (ожидаемому) риску является краеугольным камнем качественной клинической практики [2, 4]. Особенно высокие требования к безопасности назначаемого медикаментозного лечения предъявляются в акушерстве и педиатрии.

Широкое развитие антибиотикотерапии в середине XX века имело свои преимущества за счет универсальности воздействия антибиотиков (широкого спектра их действия), возможностью проведения эмпирической терапии и отсутствия устойчивых штаммов микроорганизмов.

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности имеет критическое значение для всех областей клинической медицины. Полимикробная этиология инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии, селекция резистентных штаммов возбудителей приводят к резкому снижению эффективности антибактериальных препаратов первого ряда выбора. Существующие рекомендации для лечения воспалительных заболеваний включают уже и применение нескольких

антибактериальных препаратов [12].

Антибактериальная терапия может явиться причиной развития дисбактериоза. В случае же применения антибиотиков на фоне дисбактериоза может усиливаться степень его выраженности. Кроме того, антибиотики снижают колонизационную резистентность влагалища и кишечника, увеличивают проницаемость слизистой оболочки, способствуя тем самым проникновению условно-патогенных микроорганизмов в кровяное русло, внутренние органы и развитию вторичного очага инфекции и аллергизации организма [12, 13].

В США, Европе и России происходит ренессанс таргетной терапии инфекций с помощью бактериофагов [14, 15, 16, 17]. Преимуществами фаготерапии является ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в том числе – в биопленках, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, то есть «автоматическое дозирование», отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность во время беременности, высокая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс.

Назначение бактериофагов можно без преувеличений назвать высокоспецифичной антибактериальной терапией. Исторически единственными лекарственными средствами, подавляющими рост бактерий были антибактериальные вирусы – бактериофаги. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства.

### **Характеристика и классификация.**

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в том числе и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам [18]. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков [19].

Для приготовления лечебно-профилактических препаратов бактериофагов используют вирулентные фаги, выделенные из окружающей среды и адаптированные к гомологичным возбудителям [20].

Лечебно-профилактические препараты бактериофагов выпускают на предприятиях ФГУП «НПО «Микроген» - Нижегородском филиале «ИмБио», Пермском филиале «НПО «Биомед», Уфимском филиале «Иммунопрепарат». Все препараты являются либо поливалентными, содержащими фаги к различным видам и сероварам одного возбудителя (монокомпонентные), принадлежащего к одному роду, либо комбинированными, содержащими фаги к бактериальным возбудителям нескольких родов бактерий.

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, протейный, синегнойный и коли бактериофаги (Таблица 1, 2).

**Таблица 1.**

**Монокомпонентные лечебно-профилактические бактериофаги.**

<b>Монокомпонентные поливалентные</b>	
<b>наименование препарата</b>	<b>спектр антибактериальной активности</b>
Бактериофаг дизентерийный	Shigella sonnae, flexneri 1, 2, 3, 4, 6 serotypes
Бактериофаг сальмонеллезный ABCDE	Salmonella Serogroup A (S.paratyphi A); Serogroup B (S.paratyphi B., S.typhimurium, S.heidelberg.); Serogroup C (S.cholerasuis, S.newport S.oranienburg., S.infants); Serogroup D (S.enteritidis, S.dublin, S.pullorum); Serogroup E (S.newlands, S.anatum)
Бактериофаг брюшнотифозный	Salmonella typhi
Бактериофаг стафилококковый	Staphylococcus aureus и ряда других видов коагулазоотрицательных стафилококков
Бактериофаг протейный	Proteus vulgaris, mirabilis
Бактериофаг коли	Энтеропатогенной E.coli
Бактериофаг синегнойный	Pseudomonas aeruginosa
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	Klebsiella pneumoniae
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	Klebsiella rhinoscleromatis, pneumoniae, ozaenae

**Таблица 2.**

**Комбинированные лечебно-профилактические бактериофаги.**

<b>Комбинированные (поликомпонентные)</b>	
<b>наименование препарата</b>	<b>спектр антибактериальной активности</b>
Бактериофаг стрептококковый	Streptococcus, Enterococcus
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенной E.coli, Proteus vulgaris, mirabilis
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг)	Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенной E.coli

Пиобактериофаг комплексный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>oxytoca</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенной <i>E.coli</i>
Интести-бактериофаг	<i>Shigella sonnae</i> , <i>flexneri</i> 1,2,3,4,6, <i>Salmonella</i> ABCDE, Энтеропатогенной <i>E.coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>mirabilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>

Достоинство поливалентных (монокомпонентных) препаратов заключается в строгой специфичности действия, поскольку они вызывают гибель только своего конкретного вида бактерий и в отличие от антибиотиков не влияют на нормальную микрофлору влагалища и кишечника больного. Использование бактериофагов показало хорошие результаты при лечении и профилактике кишечных инфекций, дисбактериозов, гнойно-воспалительных заболеваний при хирургической, педиатрической, гинекологической, ЛОР и офтальмологической патологии. Отечественными неонатологами показана высокая эффективность фаготерапии гнойно-септических инфекций у детей раннего возраста.

Поликомпонентные препараты бактериофагов более удобны в клинической практике врача акушера-гинеколога, принимая во внимание постоянное существование смешанных бактериальных ассоциаций [11, 17, 22].

После определения чувствительности бактерий к конкретному фагу можно использовать монокомпонентные поливалентные бактериофаги. Разнообразие механизмов резистентности к антибиотикам обуславливает возможность комбинированного применения химиопрепарата с антибактериальной активностью в сочетании с бактериофагом (фаго-антибиотикотерапия). Особенно эффективна такая комбинация для разрушения микробных биопленок.

Препараты бактериофагов могут назначаться для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, нарушений микроценоза, так и для предотвращения колонизации слизистых оболочек женских половых органов условно-патогенными бактериями. В условиях роста антибиотикорезистентности можно рассматривать бактериофаги как успешную альтернативу антибиотикам [14, 15, 17, 22].

Комбинированные препараты фагов имеют более высокую активность литического действия на бактериальную клетку за счет синергизма действия отдельных фагов и обеспечивает получение лечебного эффекта при инфекциях, вызванных ассоциациями микробов.

Существуют разнообразные лекарственные формы бактериофагов: жидкие, таблетированные, гели. Хранятся бактериофаги при температуре от 2 до 10°C в сухом темном месте в течение двух лет. Важным условием, обеспечивающим результативность лечения фаговыми препаратами, является определение чувствительности к ним возбудителя [21].

### **Механизм действия бактериофагов.**

Вирулентные бактериофаги, адсорбируясь на поверхности гомологичной микробной клетки, инъецируют свой генетический материал в ее цитоплазму, где интенсивно размножаются, используя

структурные компоненты клетки, и разрушают ее. Далее зрелые фаговые частицы готовы к новому заражению, и литический процесс повторяется с новыми и новыми бактериальными клетками. Скорость инфицирования бактериальных клеток может достигать 1023 за 1 секунду [21].

### **Методика определения чувствительности микроорганизмов к лечебно-профилактическим бактериофагам.**

Определение фагочувствительности проводят на 1,5% мясо-пептонном агаре (МПА) или агаре Хоттингера (для стафилококков и стрептококков в питательный агар добавляют 0,4% глюкозы). Дно чашки Петри с обратной стороны предварительно расчерчивают соответственно используемым фаговым препаратам.

Бактериальную суспензию суточной агаровой культуры (5 ед. по ОСО 42-28-01П) выделенного бактериального штамма равномерно распределяют по поверхности чашки Петри с хорошо подсушенной питательной средой. Излишек жидкости удаляют пастеровской пипеткой и подсушивают в зоне пламени горелки в течение 20-30 сек.

На поверхность агара с впитавшейся культурой пастеровской пипеткой с тонко оттянутым концом наносят по 1 капле (0,03 мл) образца препарата бактериофагов. После подсыхания капель фагов, чашки инкубируют в термостате при температуре 37°C в течение 18-20 часов, для бактерий рода *Proteus* - в течение 4-6 часов.

Учет и регистрация результатов проводится по 4-крестовой схеме:

++++ - сливной лизис;

+++ - полусливной лизис (незначительный рост культуры в зоне лизиса);

++ - наличие в месте нанесения капли фага более 50 колоний фага (пятен лизиса);

+ - от 20 до 50 колоний фага;

± - менее 20 колоний фага;

– полное отсутствие лизиса. Наличие зон лизиса ++++ и +++ свидетельствует о высокой чувствительности изучаемого штамма к лечебно-профилактическому фагу, ++ - умеренной, + - слабой чувствительности. Предпочтение должно быть отдано бактериофагам, вызывающим лизис с интенсивностью ++++ и +++ [17].

### **Безопасность.**

Являясь безвредным биологическим методом лечения, фаготерапия может применяться во время беременности, периоде новорожденности и у детей раннего возраста.

В настоящее время в клинической медицине используют только литические формы бактериофагов, которые обладают бактерицидным действием и четким механизмом саморегуляции собственной популяционной активности.

Для получения положительных результатов использования бактериофагов необходимо предварительное исследование чувствительности к ним микроорганизмов. При использовании бактериофагов в крупных клиниках, больницах целесообразно включать в состав производственных

штаммов, на которых готовятся коммерческие препараты, госпитальные штаммы возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, характерных для данного стационара.

### **Результаты собственных исследований.**

С целью повышения эффективности терапии вульвовагинальных инфекций и воспалительных заболеваний органов малого таза применяли поливалентный пиобактериофаг Секстафаг® (НПО «Микроген» Минздрава России).

Всего в исследование включили 136 женщин. С воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) было 73 пациента, 32 из которых получали стандартную антибактериальную терапию в сочетании с пероральным приемом Секстафага®, 41 – только противомикробные препараты. Критериями исключения явились тяжелое и осложненное течение инфекции.

Больных с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища (63) также разделили на две группы: 28 женщин получали только Секстафаг®, 35 – только метронидазол интравагинально. Критерием исключения служило обнаружение вульвовагинального кандидоза.

Внутри подгрупп не было достоверного отличия по возрасту и соматической патологии. Наблюдение за пациентами продолжали на протяжении 6 мес.

Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг®) обладает способностью специфически лизировать микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*. Перорально препарат поливалентного бактериофага пациенты получали по 20,0 мл 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Пероральный прием предваряли приемом щелочной минеральной воды или раствором пищевой соды.

Интравагинально Секстафаг® вводили по 10,0 мл 2 раза в сутки на тампоне с экспозицией 60 мин на протяжении 10 дней.

В результате проведения исследования отмечено, что у больных ВЗОМТ, получавших комбинированную фаго-антибиотикотерапию, продолжительность лечения сократилась в среднем до 5,8 суток, в то время как у пациентов только с антибиотиками продолжительность эффективного курса составила 8,7 суток.

Среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7% (24 из 28). При назначении метронидазола интравагинально микробиологическая эффективность достигала 71,4% (25 из 35). Частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического кольпита на протяжении 6 мес наблюдения снизилась в 4,2 раза после применения поливалентного бактериофага.

Во время назначения препарата бактериофага не было отмечено аллергических реакций, немотивированного отказа от лечения. На фоне антибиотикотерапии только у одной пациентки развились диспептические явления, не потребовавшие дополнительного лечения и отказа от

основной терапии.

Изолированно от проведения настоящего исследования выполнена оценка эффективности профилактического использования препарата с бактериофагами для профилактики рецидивирования вагинальных инфекций.

Группа пациентов составила 32 женщины, имевших жалобы на патологические вагинальные выделения, не коррелировавшие по результатам обследования с диагнозом «вульвовагинальный кандидоз», «сальпингоофорит».

Принимая во внимание, что целевой когорты пациентов составила 32 женщины, демонстрируем предварительные результаты наблюдений, длившихся на протяжении не более 7 месяцев.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, предъявляли жалобы на «необычные» выделения из влагалища (чаще появляющиеся в течение 12-48 часов после полового контакта – 87,5%), зуд/жжение, «неприятный» запах вагинальных выделений (65,6%).

При проведении активного сбора анамнеза 12 пациентов (37,5%) с рецидивирующими жалобами на вагинальные выделения отмечали учащенное мочеиспускание/«позывы», «рези» при мочеиспускании, что клинически трактовалось как посткоитальный цистит.

В качестве профилактики вульвовагинальных инфекций и нарушения микробиоценоза влагалища назначали гель «Фагогин» (производитель ООО НПЦ «МикроМир»). Комплексное средство в гелевой форме «Фагогин» включает 40 видов бактериофагов, активных к патогенным штаммам: *Staphylococcus aureus spp.*, *Hafnia alvei*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter spp.*, *Haemophilus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Антибактериальное средство «Фагогин» предназначено для профилактики вульвовагинальных инфекций и инфекционных заболеваний половых органов, а также является средством интимной гигиены. Использование средства «Фагогин» как средства профилактики, особенно актуально у беременных для снижения риска манифестации и рецидивирования персистирующих инфекций.

Гель «Фагогин» вводился интравагинально по 5 мл 2-3 раза в сутки на протяжении 1-3 недель. Обязательной рекомендацией являлось использование геля «Фагогин» в качестве гигиенической процедуры после полового контакта.

После 3 недель терапии у 87,5% пациентов жалобы купировались. Явления посткоитального цистита регрессировали у 8 (66,7%) женщин.



**Рис. 1. Принципы клинических решений применения бактериофагов в гинекологии.**

На данном этапе накопленных знаний фундаментальной и клинической микробиологии и вирусологии, имеющего клинического опыта необходимо выделить доказанные преимущества фаготерапии:

- *строгая специфичность:* бактериофаги воздействуют только на чувствительные к ним бактерии, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности;
- *быстродействие и глубокое проникновение в очаг инфекции:* при пероральном приеме через час бактериофаги попадают в кровь, через 1-1,5 часа выявляются из бронхо-легочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 часа из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами;
- *самовоспроизведение:* ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактерио-фагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;
- *саморегуляция:* в отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро и полностью удаляются из организма;

- *безопасность и отсутствие противопоказаний:* препараты бактериофагов можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных;
- *полная совместимость с любыми лекарственными средствами:* доказанная эффективность препаратов бактериофагов как при моно-терапии, так и в комбинации с антибиотиками;
- *стимуляция специфического и неспецифического иммунитета:* фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний;
- *постоянная актуализация фаговых клонов:* препараты бактериофагов соответствуют современной этиологической структуре возбудителей.

В настоящее время имеется ограниченное количество сообщений о применении фаготерапии в акушерстве и гинекологии. Развитие применения бактериофагов требует накопления базы качественных рандомизированных мультицентровских клинических исследований. Тем не менее, очевидными являются возможности и перспективы применения бактериофагов в акушерстве и гинекологии:

- монотерапия нарушений микроценоза влагалища;
- монотерапия или комбинация с антибиотиками при лечении ВЗОМТ, в том числе, хронического эндометрита;
- профилактика и лечение инфекций во время беременности с экстрагенитальной локализацией первичного очага;
- профилактика и лечение внутриутробной инфекции;
- профилактика и лечение послеоперационных осложнений при гинекологических вмешательствах и кесаревом сечении.

Таким образом, в условиях формирования антимикробной резистентности, формирования устойчивых бактериальных пленок необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах приобретает все большую значимость. Перспективы применения бактериофагов касаются не только антимикробной терапии, но и высокоточной диагностики, применению в онкологии. Проведенное исследование показало, что поливалентный пубактериофаг в виде моно- и сочетанной с антибиотиками терапии повышает эффективность лечения, уменьшает частоту рецидивов и обладает высокой комплаентностью.

*Список использованной литературы.*

1. Акушерство. Клинические лекции : учебное пособие / Под ред. проф. О.В. Макарова. - 2007. - 640 с.
2. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е.

- Радзинского, Г. М. Савельевой. ГЭОТАР-Медиа. 2014. – 1200с.
3. Генитальные инфекции. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. М.: Издательский дом «Династия», 2003, 140с.
  4. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. ГЭОТАР-Медиа. 2013. – 704с.
  5. Воспалительные заболевания органов малого таза. Прилепская В.Н., Яглов В.В. ГЭОТАР-Медиа. 2010. – 128с.
  6. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ, 2011.
  7. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. ГЭОТАР-Медиа. 2014. – 1024с.
  8. Буданов П.В., Баев О.Р., Пашков В.М. Нарушения микроценоза влагалища. Ж. «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии». 2005. - Т.4, №2., С. 78-88.
  9. Меззи Халед Бен Абдала. Клинико-микробиологические особенности и фаготерапия хронического неспецифического эндометрита: автореф. дис. канд. мед. наук / Меззи Халед Бен Абдала. – Пермь, 2003. – 27 с.
  10. Микробиология: учеб. пособие / В. В. Лысак. — Минск: БГУ, 2007. — 430 с.
  11. 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 No 8–9, ТОМ 11, 2013. С. 6-10.
  12. Aguita, Maria. Combatting Bacterial Infection. <http://www.labnews.co.uk/features/combating-bacterial-infection/> 01.2008.
  13. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 352–58.
  14. Pirisi A (2000). «Phage therapy—advantages over antibiotics?». *Lancet* 356 (9239): 1418.
  15. Thiel, Karl (January 2004). «Old dogma, new tricks—21st Century phage therapy». *Nature Biotechnology (Nature Publishing Group)* 22 (1): 31–36.
  16. Hanlon G.W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections // *Int J Antimicrob Agents.* 2007. Aug.; No30(2): P. 118–28.
  17. 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. с. 58-62.
  18. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology, in *Bacteriophages: Biology and Applications*, (Kutter E. and Sulakvelidze A., ed.), CRP Press, 2005 FL. — P. 29-66.
  19. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд

- гастроэнтеролога на антибиотик- ассоциированную диарею. Трудный пациент. 2012; 6: 16–24.
20. Raya R.R., Hébert E.M. Isolation of phage via induction of lysogens. Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interaction (Martha R.J. Clokie, Andrew M. Kropinski (eds.), 2009. — V. 501. — P. 23-32.
  21. Guliy O.I., Bunin V.D., O’Neil D., Ivnitiski D., Ignatov O.V. A new electro-optical approach to rapid assay of cell viability // Biosensors and Bioelectronics. 2007. V. 23. P. 583—587.
  22. Трушков, А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: автореф. дис. канд. мед. наук / А.Г. Трушков. – Пермь, 2003. – 21 с.