

С.М. ЗАХАРЕНКО, к.м.н., доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

БАКТЕРИОФАГИ:

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

Бактериофаги – уникальные микроорганизмы, на основе которых создана особая по своим свойствам и характеристикам группа лечебно-профилактических препаратов. Лежащие в основе их действия природные физиологические механизмы взаимодействия фагов и бактерий позволяют прогнозировать бесконечное разнообразие как самих бактериофагов, так и возможных способов их применения. По мере расширения коллекций бактериофагов, несомненно, будут появляться новые целевые патогены, будет расширяться спектр заболеваний, при которых фаги могут применяться как в режиме монотерапии, так и в составе комплексных схем лечения.

Ключевые слова: антимикробная терапия, антибиотики, бактериофаги

Современная медицина располагает огромным арсеналом терапевтических средств влияния на микроорганизмы. Однако так было далеко не всегда. Еще в конце XIX в. ученые знали о существовании микроорганизмов, но не располагали научно обоснованной теорией воздействия на них. Одним из основоположников современной концепции этиотропной терапии с полным правом мы считаем Дмитрия Леонидовича Романовского, который еще в 1890 г. писал, что «...истинная специфичность действия на самую сущность болезни, на производящего ее паразита...» заключается «...в разрушительном действии на паразита...» и для каждой инфекции должно быть найдено «...вещество, которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему, вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте...» [1]. Дальнейшее развитие этой концепции мы находим в трудах Пауля Эрлиха, приложившего немало усилий для поиска средства против бледной спирохеты. Анализ литературных сведений, собственный опыт и эксперименты позволили Эрлиху сформулировать концепцию «волшебной пули» (*die Zauberkugel*), т. е. вещества с минимальной органотропностью и максимальной паразитотропностью.

Как мы знаем, ни одни из имеющихся лекарственных препаратов, основанных на химическом взаимодействии органических и неорганических молекул, не смогли достичь заявленной Паулем Эрлихом избирательности действия и заданного уровня безопасности.

Из всех известных современной медицине лекарственных препаратов, пожалуй, наивысшей таргентной активностью обладают бактериофаги, в истории открытия которых также нашлось место отечественным ученым.

Если первую гипотезу об уничтожении бактерий некой неизвестной субстанцией высказал в 1896 г. английский бактериолог Эрнест Ханкин, то первым явление разрушения палочки сибирской язвы в 1898 г. наблюдал русский микробиолог Н.Ф. Гамалея. И лишь в 1917 г. Феликс Д'Эрель сообщил, что нашел «невидимого микроба», поражающего дизентерийную палочку. Он же дал название «бактериофаг» («пожиратель бактерий») новому микроорганизму.

Стремительное внедрение в повседневную практику антибиотиков в середине XX в. на Западе и в США сместило акценты в антимикробной терапии в пользу антибиотиков. И лишь в XXI в. зарубежные исследователи вновь обратили свое внимание на возможности фаготерапии. Признавая несомненные заслуги и опыт советских ученых, подчеркивают, что «...обилие клинических доказательств имеется в советской литературе, но во многом они технически несовершенны». Более реалистическая оценка клинического значения фагов может быть получена в результате исследований на животных, проводящихся на Западе [2].

Перечень бактерий, на которые мы можем воздействовать антибиотиком, в десятки раз шире, чем аналогичный перечень для бактериофагов. Однако мы должны отчетливо понимать, что эти ограничения применимы не к бактериофагам как таковым, а именно к группе зарегистрированных лекарственных препаратов. Число известных бактериофагов существенно больше.

■ Из всех известных современной медицине лекарственных препаратов, пожалуй, наивысшей таргентной активностью обладают бактериофаги, в истории открытия которых также нашлось место отечественным ученым

Кроме того, высокая специфичность бактериофагов как обоюдоострый меч позволяет эффективно их применять как для диагностических, так и лечебных целей. Если приказ Минздрава России от 21.02.2000 №64 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований» предлагает в целях диагностики фаготипировать *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* и *Yersinia pestis*, то производители лекарственных препаратов на основе бактериофагов предлагают существенно больший перечень «целевых» микроорганизмов как для диагностического, так и лечебно-профилактического применения – *Shigella*, *Salmonella serogroups A, B, C, D, E*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Proteus vul-*

garis и *P. mirabilis*, патогенные *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*. Есть опыт применения бактериофагов против *C. difficile* [3, 4], *Listeria monocytogenes* [5], *Acinetobacter* [6], *H. pylori* [7], хламидий [8].

Так, использование поливалентного пиобактериофага Секстафаг при лечении инфицированного панкреонекроза (Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера) позволило быстрее восстанавливать у больных основные параметры гомеостаза и функции органов и систем. Также значительно снизилось количество послеоперационных осложнений и летальных исходов: в группе больных, получавших стандартную терапию, летальность составила 100%, в то время как в группе, получавшей БФ, — 16,6% [22].

Вследствие безвредности и ареактогенности препаратов БФ возможно их применение в педиатрической практике, в т. ч. и у новорожденных детей. Интересен опыт Нижегородской детской областной клинической больницы, где в период осложнения эпидемиологической ситуации, наряду с обычными противоэпидемическими мероприятиями были использованы и БФ — Интести-бактериофаг и БФ *Pseudomonas aeruginosa*. Снижение заболеваемости внутрибольничной инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз показала высокую эффективность применения БФ [20].

Препараты БФ могут назначаться как для лечения дисбактериоза и расстройств пищеварительной системы, так и для предотвращения колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта условно-патогенными бактериями. Поликомпонентные препараты БФ идеальны для немедленного купирования первых признаков расстройства желудочно-кишечного тракта.

На сегодняшний день на предприятии намечен целый ряд приоритетных направлений разработки и производства лечебно-профилактических бактериофагов, которые коррелируют с вновь зарождающимися общемировыми тенденциями. Создаются и внедряются новые препараты: разработаны БФ против серраций и энтеробактерий, ведутся работы по созданию фагового препарата против *Helicobacter pylori*

Лишь один производитель этих препаратов — НПО «Микроген», по докладу замглавы управления науки и инновационного развития Аллы Лобастовой, выпускает более 2 млн упаковок ежегодно [9].

К сожалению, представления многих врачей о бактериофагах далеки от объективности. Не многие знают, что бактериофаги, активные в отношении одного и того же возбудителя, могут относиться к разным семействам, обладать различным жизненным циклом и т. п. Так, например, бактериофаги *P. aeruginosa* относятся к семействам *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae*, имеют литический жизненный цикл или умеренный. Разные штаммы одного и того же патогена могут обладать различной чувствительностью к бактериофагам.

Большинство специалистов знают (слышали, кто-то применял) о существовании жидкой и таблетированной лекарственной формы лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. Однако их спектр существенно шире, что

может быть отнесено к безусловным преимуществам, особенно в сочетании с многообразием путей введения (прием внутрь, введение в клизмах, аппликации, орошение ран и слизистых оболочек, введение в раневые полости и т. п.) [10].

К очевидным преимуществам бактериофагов традиционно относят специфическое воздействие на достаточно ограниченную популяцию бактерий, ограниченное во времени существование (пока не исчезнет целевая популяция микроорганизмов), отсутствие таких побочных эффектов, как токсические и аллергические реакции, дисбиотические реакции и др. Эти препараты могут применяться в самых разных возрастных группах и при беременности [11, 12].

Сами бактериофаги не являются значимыми аллергенами. Случаи непереносимости препаратов бактериофагов связаны в своем большинстве с реакцией на компоненты питательной среды. Все крупные производители этой группы препаратов стремятся к максимальному качеству используемых компонентов, что уменьшает вероятность таких реакций.

■ Высокая специфичность бактериофагов как обоюдоострый меч позволяет эффективно их применять как для диагностических, так и лечебных целей

В условиях роста антибиотикорезистентности некоторые авторы [13] предлагают рассматривать бактериофаги как наилучшую альтернативу антибиотикам.

Лечебно-профилактические препараты бактериофагов представляют собой коктейль из специально подобранных комбинаций (комплекс поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций) на основе коллекций фагов производителя [14]. Филиалы ФГУП «НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде — современные центры производства таких препаратов. Возможность создания адаптированных к конкретным патогенным микроорганизмам лечебно-профилактических препаратов бактериофагов — еще одно важнейшее преимущество этой группы препаратов.

Рост устойчивости бактерий к антимикробным препаратам и часто встречающаяся полиэтиологичность современных инфекционных заболеваний требуют проведения комбинированной антибиотикотерапии (двух, трех, а иногда и более антимикробных препаратов). Для выбора эффективной схемы терапии антибиотиками, помимо собственно чувствительности бактерии к препарату, необходимо учесть достаточно большое число факторов. Фаготерапия в этом отношении также имеет определенные преимущества.

С одной стороны, применение комбинации бактериофагов не сопровождается их взаимодействием между собой и не ведет к изменению схем их применения. В рамках имеющегося набора лечебных бактериофагов существует ряд хорошо себя зарекомендовавших комбинаций — бактериофаг колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, интести-бактериофаг. С другой стороны, бактерии не имеют общих

механизмов устойчивости к антибиотикам и фагам, следовательно, могут они применяться как при устойчивости патогена к одному из препаратов, так и в комбинации «антибиотик + бактериофаг». Особенно эффективна такая комбинация для разрушения микробных биопленок.

В эксперименте убедительно показано, что комбинированное применение антагонистов железа и бактериофага способно нарушать формирование биопленок *Klebsiella pneumoniae* [15]. При этом отмечается как достоверное уменьшение численности микробной популяции, так и уменьшение числа «молодых» клеток.

■ Препараты БФ могут назначаться как для лечения дисбактериоза и расстройств пищеварительной системы, так и для предотвращения колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта условно-патогенными бактериями. Поликомпонентные препараты БФ идеальны для немедленного купирования первых признаков расстройства желудочно-кишечного тракта

Еще одной важной особенностью действия бактериофагов является такой феномен, как индукция апоптоза. Некоторые штаммы *E. coli* имеют гены, вызывающие гибель клетки после внедрения в нее бактериофага T4 [16]. Так, в ответ на экспрессию поздних генов фага T4 ген *lit* (кодирует протеазу, разрушающую необходимый для синтеза белков фактор элонгации EF-Tu [17]) блокирует синтез всех клеточных белков. Ген *prtC* кодирует нуклеазу, расщепляющую лизиную тРНК. Нуклеаза активируется продуктом гена *str* фага T4. У инфицированных фагом T4 клеток гены *rex* (относятся к геному фага и экспрессируются в лизогенных клетках) вызывают формирование ионных каналов, ведущих к потере клетками жизненно важных ионов и впоследствии к гибели. Предотвратить гибель клетки может сам фаг T4, закрывая каналы своими белками, продуктами генов *rII* [18].

В случае формирования устойчивости бактерий к антибиотикам приходится искать новые варианты модификации активной молекулы или принципиально новые вещества. К сожалению, за последние годы темпы внедрения новых антибиотиков существенно замедлились. Ситуация с бактериофагами принципиально иная. Коллекции крупных производителей насчитывают десятки готовых штаммов бактериофагов и постоянно пополняются новыми активными фагами [19]. Благодаря постоянно проводимому мониторингу чувствительности выделяемых патогенов к бактериофагам производители корректируют поставляемые в регионы фаговые композиции [20]. Благодаря адаптированным бактериофагам удается ликвидировать вспышки внутригоспитальных инфекций, вызываемых резистентными к антибиотикам штаммами [21].

При пероральном приеме бактериофаги быстро достигают очагов локализации инфекции: при пероральном приеме больными с гнойно-воспалительными заболеваниями уже через час фаги попадают в кровь, через 1–1,5 ч выявляются из бронхолегочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 ч – из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами [14].

Таким образом, бактериофаги – уникальные микроорганизмы, на основе которых создана особая по своим свойствам и характеристикам группа лечебно-профилактических препаратов. Лежащие в основе их действия природные физиологические механизмы взаимодействия фагов и бактерий позволяют прогнозировать бесконечное разнообразие как самих бактериофагов, так и возможных способов их применения. По мере расширения коллекций бактериофагов, несомненно, будут появляться новые целевые патогены, будет расширяться спектр заболеваний, при которых фаги могут применяться как в режиме монотерапии, так и в составе комплексных схем лечения.

Современный взгляд на дальнейшую судьбу фаготерапии должен быть основан как на высокой специфичности их действия, так и на необходимости строгого соблюдения всех правил фаготерапии. Противопоставление бактериофагов любым средствам этиотропной терапии является ошибочным.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://meduniver.com/Medical/Microbiology/162.html>.
2. Hanlon G.W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections // Int J Antimicrob Agents. 2007. Aug.; №30(2): P. 118–28.
3. Meader E., Mayer M.J., Gasson M.J., Steverding D., Carding S.R., Narbad A. Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system // Anaerobe. 2010 Dec.; №16(6): P. 549–54.
4. Meader E., Mayer M.J., Steverding D., Carding S.R., Narbad A. Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an in vitro human colon model system // Anaerobe. 2013 Aug.; №22: P. 25–30.
5. Soni K.A., Nannapaneni R. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100 // J. Food. Prot. 2010 Aug.; №73(8): P. 1519–24.
6. Chen L.K., Liu Y.L., Hu A., Chang K.C., Lin N.T., Lai M.J., Tseng C.C. Potential of bacteriophage ΦAB2 as an environmental biocontrol agent for the control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. BMC Microbiol. 2013 Jul. 8; №13: P. 154.
7. Wan X.Q., Tang D.S., Liu A.P., Tan S.Y., Li W.K., Kuang J., Li H.M. Isolation of a wild-type virulent phage of *Helicobacter pylori* and its simulated treatments of gastrointestinal Hp in vitro. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2011 Feb.; №31(2): P. 304–7.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

БАКТЕРИОФАГИ

эффективные антибактериальные препараты

ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА!



БАКТЕРИОФАГИ

РОССИЯ – ЛИДЕР В ПРОИЗВОДСТВЕ БАКТЕРИОФАГОВ

Почему же мы мастер-класс? Они позволяют получать все знания, открывают новые грани действительности. Если задаться, то обычно человеческая избирательность позволяет нам иметь когнитивный опыт, просто используя некоторые природные явления. Достаточно вспомнить как мы используем дозу преломления света, содержащуюся на поверхности линзы, чтобы обнаружить в микроскопе бактерии для изготовления медицинских препаратов и много другое. Но достояние мастер-класс по антибактериальной терапии принадлежит тому, кто применяет научные познания в области бактериофагов – бактериофаги. Именно бактериофаги и стали той самой «новой» вакциной.

Бактериофаг – (от бактерии и греч. φάγειν – поедать) – это представители царства вирусов. Особенность бактериофага в том, что они приспособлены использовать для своего размножения клетки бактерий. Каждый бактериофаг проникает в «хозяина» бактерии путем специального механизма и начинает там размножаться. Размножается бактериофаг тем же тем, пока не разрывает бактерии и не вылетает наружу. И тогда уже много бактериофагов начинают искать себе бактерии для того, чтобы в ней воспроизвестись. От бактерии остается лишь оболочка, зато на свет появляется не менее 100-200 новых бактериофагов, готовых уничтожить другие бактерии.

Бактериофаг действует лишь на определенные бактерии, не нарушая нормального организма. Именно это важное свойство использовал человек для создания лекарственных препаратов – бактериофагов. Каждый из таких препаратов обладает специфичностью: стафилококковый бактериофаг против стафилококка, дифтерийный против дифтерии и т.д. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств. Именно «Микроген» создал уникальный список из бактериофагов различной специфичности: Синстафилин и Лейобактериофаг; они могут бороться с широкой спектром бактерий: стафилококки, стрептококки, энтерококки, протеи, клебсиеллы пневмонии, синегнойной и кишечной палочки.

Бактериофаг – это альтернатива антибиотикам. Особенно в том случае, когда антибиотики не помогают при дисбактериозе, при ангине, у беременных и у маленьких детей. Именно в этих случаях бактериофаг незаменим! Бактериофаг – абсолютно безопасен, поскольку не способен вызывать болезненные явления и даже с 0 в возрасте. Бактериофаг в отличие от антибиотика не уничтожает собственную микрофлору и не вызывает дисбактериоза.

В МИРЕ РАСТЕТ ИНТЕРЕС К ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ!

Бактериофаг – (от бактерии и греч. φάγειν – поедать) – это представители царства вирусов. Особенность бактериофага в том, что они приспособлены использовать для своего размножения клетки бактерий. Каждый бактериофаг проникает в «хозяина» бактерии путем специального механизма и начинает там размножаться. Размножается бактериофаг тем же тем, пока не разрывает бактерии и не вылетает наружу. И тогда уже много бактериофагов начинают искать себе бактерии для того, чтобы в ней воспроизвестись. От бактерии остается лишь оболочка, зато на свет появляется не менее 100-200 новых бактериофагов, готовых уничтожить другие бактерии.

Бактериофаг действует лишь на определенные бактерии, не нарушая нормального организма. Именно это важное свойство использовал человек для создания лекарственных препаратов – бактериофагов. Каждый из таких препаратов обладает специфичностью: стафилококковый бактериофаг против стафилококка, дифтерийный против дифтерии и т.д. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств.

Бактериофаги действуют лишь на определенные бактерии, не нарушают нормального организма. Именно это важное свойство использовал человек для создания лекарственных препаратов – бактериофагов. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств.



ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

Николай Федорович Гамалея



21 ВЕК

антибиотикорезистентности

Эффективность сопоставима с современными антибиотиками

Способствуют нормализации показателей иммунитета

Совместимы с любыми лекарственными средствами

Не угнетают собственную микрофлору, не токсичны, не реактогенны

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

Специфические и неспецифические энтеральные инфекции ● Профилактика внутрибольничных инфекций ● Инфекционные заболевания ЛОР-органов ● Хирургические инфекции ● Ожоговые раны ● Инфекционные заболевания дыхательных путей ● Урогенитальные инфекции ● Инфекционные заболевания глаз ● Генерализованные септические заболевания

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. удостоверения №№: ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001972/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-001049, ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01. Лицензия №12226 ЛС-П от 19.02.2013.



ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВА РОССИИ
www.microgen.ru