

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 *prfC* 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.