

Попова А.К.,

Студентка

6 курс, лечебный факультет

ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера

Россия, г. Пермь

Кожевников М.А.,

Студент

6 курс, лечебный факультет

ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера

Россия, г. Пермь

**ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ
МЕТОД АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ КРИЗИСА
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Аннотация: В 2001-ом году Всемирная организация здравоохранения впервые подняла вопрос об антибиотикорезистентности и утвердила стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, а в 2005-ом году заявила, что весь мир вступил в так называемую «постантибиотиковую эру».

Поэтому сегодня идет поиск эффективного альтернативного антибактериального лечения. На этом фоне возник интерес к бактериофагам – вирусам, способным лизировать патогенные бактериальные клетки.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, бактериофаги, фаготерапия.

Annotation: In 2001, the World Health Organization first raised the issue of antibiotic resistance and approved a strategy to contain antimicrobial resistance,

and in 2005 announced that the whole world had entered the so-called “post-antibiotic era”.

Therefore, today there is a search for an effective alternative antibacterial treatment. Against this background, interest arose in bacteriophages - viruses that can lyse pathogenic bacterial cells.

Key words: *antibiotic resistance, bacteriophages, phage therapy.*

Антибиотикорезистентность, в первую очередь, связана с самим фактом использования антибиотиков и естественным эволюционным результатом - приспособляемостью бактерий. Также огромную роль играет неадекватное и нерациональное использование антибиотиков во многих сферах жизни людей, начиная с самолечения и неконтролируемого отпуска антибиотиков из аптек до распыления десятков тысяч тонн тетрациклинов и стрептомицина на сельскохозяйственных угодьях.

К основным механизмам формирования антибиотикорезистентности относятся:

-Мутационное изменение структур мишеней, на которые действует антибиотик.

-Нарушение всасывание антибиотика бактериальной клеткой

-Быстрое выведение антибиотика бактерией.

-Синтез бактерией ферментов, изменяющих структуру антибиотика.

-Феномен «метаболического шунта»

Ферментативное изменение структур антибиотика является одним из наиболее изученных факторов резистентности. Гены, кодирующие специфические ферменты могут передаваться с помощью половых пилей или же при нахождении в геноме бактерии умеренного фага, несущего данные гены. Однако для нас наиболее актуальной причиной является индуцированный естественный отбор бактерий с ферменткодирующими генами в результате неконтролируемого и нерационального использования

антибиотиков и прочих причин, описанных в первой части статьи. В результате этого большие группы антибиотиков, например, β -лактамов, оказываются бесполезными, и даже, из-за своих побочных действий, скорее вредными при использовании.

Быстрое выведение антибиотиков осуществляется преимущественно с помощью эффлюкс систем, расположенных в ЦПМ. Задачи у этих систем весьма разнообразны и включают в себя помимо выведения антибиотиков участие в поддержании гомеостаза клетки, а именно выведение метаболитов, передачу межклеточных сигналов, и др. Кроме того, эффлюкс системы играют важную роль в вирулентности бактерий, выводя из клетки адгезины, токсины и прочие факторы патогенности. Также доказана роль эффлюкс систем в формировании биопленок. Экспрессия генов, кодирующих эффлюкс системы значительно повышается на фоне антибиотикотерапии или при других стрессовых условиях. В опытах на животных установлено достоверное снижение вирулентности штаммов бактерий с ингибированными эффлюкс системами.

К мутационному изменению структур-мишеней мы имеем самое непосредственное причастие, поскольку применение антибактериальных средств само по себе является главной движущей силой в естественном отборе в бактериальных популяциях. В данном случае одна точечная мутация гена может привести практически к абсолютной резистентности бактериального штамма. Например, достоверно известно, что более 90% случаев резистентности к хинолонам у сальмонелл обусловлены точечными единичными мутациями в хромосомных генах, кодирующих синтез ДНК-гиразы (гены *gyrA* и *gyrB*), что приводит к изменению структуры фермента-мишени. Кроме резистентности, вызванной хромосомными мутациями, возможно развитие резистентности, обусловленное плазмидкодируемыми механизмами. Например, плазмидный ген, кодирующий протеин, защищающий ДНК-гиразу от действия хинолонов.

Кроме резистентности, вызванной хромосомными мутациями, возможно возникновение устойчивости, обусловленное плазмиднокодируемыми механизмами. Плазмидные гены, ответственные за устойчивость к хинолонам: *qnr* — ген (кодирует протеин, защищающий ДНК-гиразу от воздействия хинолонов), а также ген *aac(6')-Ib-cr* (кодирует аминогликозидмодифицирующий фермент, обладающий, кроме того, активностью против ципрофлоксацина).

Формирование резистентности по типу «метаболического шунта» представляет собой процесс снижения физиологической важности структуры-мишени, так как другие структуры берут на себя эти функции и клетка не погибает. Если же антибиотик является ингибитором ферментов, то механизм может проявляться синтезом новых ферментов, не связывающихся антибиотиком.

В настоящее время фаготерапия не входит в рутинные методы лечения инфекционных заболеваний любого профиля, но в связи с возрастанием интереса к бактериофагам появляется все больше исследований в этой области. Однако, необходимо сказать, что большинство исследований носит нерандомизированный характер с отсутствием группы плацебо.

Из наиболее крупных исследований необходимо отметить исследование безопасности применения бактериофагов при хронических язвах ног на фоне варикозной болезни, которое проводило управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Результаты этого исследования показали полную безопасность препаратов бактериофагов.

Высокую эффективность показали бактериофаги при лечении инфекций ожоговых ран. Исходя из результатов исследований, установлено, что фаговая терапия эффективна при 80% инфекций *Enterococcus* и в 90% случаев инфицированием *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

Наиболее важными областями интереса к фаготерапии являются грамотрицательные бактерии, а именно *Pseudomonas aeruginosa* проявляющая множественную лекарственную устойчивость. При этом *Pseudomonas aeruginosa* является подходящей мишенью для бактериофага, так как колонизируется с созданием биопленки, которая гидролизуется при фаговой инфекции. Исследования показали, что использование фагов до прививки препятствует росту *P. aeruginosa*, и кроме того, оказывает положительное влияние на заживление ран. Исследования, проведенные на мышах, с созданием искусственной бактериемии *Pseudomonas aeruginosa* и 100% смертностью, показали высокую эффективность фагов – 100% выживаемости без специфических иммунологических реакций. При контролируемых клинических испытаниях лечебного бактериофага в лечении хронического отита, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, наблюдалось значительное улучшение состояние больных относительно группы плацебо по сравнительным критериям: зуд, эритема, запах.

Существует достаточно большой опыт применения препаратов фагов в лечении заболеваний легких и дыхательных путей. Так Weber-Dabrowska, Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Górski A. описывают эффективность применения бактериофагов при слизистогнойном хроническом бронхите, с выделением *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, как в 82,6% случаях (224 больных) полное выздоровление, в 16,9% (46 больных) улучшение состояния с высеиванием бактерий и 0,3 % (1 больной) нет эффекта.

На базе МГМУ имени И.М. Сеченова были проведены два исследования по изучению эффективности применения фаговых препаратов в гинекологической практике.

В первую исследовательскую группу вошло 32 женщины, которым был поставлен диагноз посткоитальный цистит. Основными жалобами являлись периодически возникающие «необычные» выделения из влагалища, зуд,

жжение, неприятный запах вагинальных выделений. 12 женщин (37,5%) отмечали учащенное мочеиспускание и частые «позывы» к мочеиспусканию, «рези» при мочеиспускании.

В качестве профилактики вульвовагинальных инфекций, а также дизбактериоза влагалища был назначен гель «Фаготин», который является комплексным средством, содержащим 40 видов бактериофагов, аффинных к патогенным штаммам *Staphylococcus aureus* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter* spp, *Haemophilus* spp, *Streptococcus* spp и др. Гель «Фаготин» вводился интравагинально 2-3 раза в день по 5 мл в течение 3-4 недель. Обязательной рекомендацией являлось использование геля «Фаготин» в виде гигиенической процедуры после полового контакта.

После 3-х недель терапии у 87,5% пациенток жалобы купировались. У 8-ми из 12-ти женщин (66,7%) регрессировали явления посткоитального цистита.

Во второе исследование вошло 136 женщины, из них 73 – имели воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), 63 – с рецидивирующим нарушением микробиотоза влагалища. Женщин с ВЗОМТ разделили на две группы: в первую группу вошло 32 женщины, которые получали стандартную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом «Секстафаг», остальные 41 получали только противомикробные препараты. Женщин с нарушением микробиотоза влагалища также разделили на две группы: 28 женщин получали только «Секстафаг», 35 – только метронидазол интравагинально. Внутри подгрупп не было достоверных возрастных отличий, а также отсутствовала соматическая патология. За пациентками велось наблюдение в течение 6-ти месяцев.

«Секстафаг» вводился по 20,0 мл 2 раза в день в течение 10-ти дней; интравагинально – по 10,0 мл 2 раза в сутки на тампоне с экспозицией 60 минут в течение 10-ти дней.

В результате исследования было выявлено, что у пациенток с ВЗОМТ, входивших в первую группу (с получением фагоантибиотикотерапию) продолжительность лечения в среднем сократилась на 5,8 суток по сравнению с группой пациенток, получавших только антибиотики.

Среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микробиотенноза влагалища эффективность интравагинального введения полифага составила 85,7% (24 из 28), когда как при интравагинальном введении метронидазола она составила лишь 71,4% (25 из 35). Также после применения фаготерапии частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического кольпита на протяжении 6-ти месяцев снизилась в 4,2 раза.

ООО НПЦ «Микромир» было проведено исследование, предметом которого стало изучение эффективности геля «Фагодерм», который представляет из себя коктейль из вирулентных бактериофагов, в количестве не менее трех к каждому возбудителю, указанному в составе, в лечении послеоперационных ран у больных с сахарным диабетом II-го типа.

В результате проведенного исследования было выяснено, что у группы пациентов, которая получала фаготерапию в виде геля «Фагодерм», отмечалась ранним появлением грануляций и ранним началом эпителизации послеоперационной раны.

Исходя из того, с какой скоростью человечество разрабатывает новые антибиотики и того, с какой скоростью у бактерий вырабатывается резистентность к антибактериальным препаратам, можно предположить, что в скором будущем мы вернемся к тому, с чего начинали: смертность от банальных инфекционных заболеваний бактериальной этиологии приблизится к таковой в доантибиотиковую эру. Таким образом перед человечеством стоит задача поиска новых способов лечения бактериальных инфекций, помимо антибиотиков.

Одним из таких вариантов и являются бактериофаги – эволюционно сформировавшиеся враги бактерий. Неизвестно, насколько фаговые

препараты могут полностью заменить антибиотики, поскольку пока не так остро ощущается кризис антибиотиков. На данный момент не так много исследований в области применения фагов, но известные нам опыты применения бактериофагов дают более чем утешительные прогнозы и открывают новые перспективы лечения инфекционных заболеваний в настоящем и будущем. На данный момент необходимо максимально исследовать возможности применения бактериофагов, возможные побочные эффекты, для того, чтобы создать плацдарм возможного применения фагов в лечении инфекционных заболеваний.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Ahmad SL. Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous *Pseudomonas* spp. notoriously resistant to antibiotics. // *Med. Hypotheses*. – 2002. - № 58(4). P.327-331.
2. Harper DR., Enright MC. Bacteriophages for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. // *J Appl. Microbiol.* – 2011. – № 111(1): P.1-7.
3. Wright A., Hawkins C.H., Anggard E.E. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. // *Clin. Otolaryngol.* – 2009. – № 34. – P.349-357.
4. Weber-Dabrowska B, Mulczyk M., Gorski A.. Bacteriophages an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man / *Transplant. Proc.* – 2003.- Vol. 35, №4.-P. 1385-1386.