

га содержащих бактериофаги *S. Enteritidis*, *S. Gallinarum* и *S. Typhimurium* в птицеводческих хозяйствах различных регионов страны, неблагополучных по сальмонеллезу, показали их высокую лечебно-профилактическую эффективность.

Библиографический список

1. Информационный бюллетень Референс – центра по мониторингу за сальмонеллезами №24, - М., 2012.- 66с.
2. R. J. Atterbury, M. A. P. Van Bergen, F. Ortiz, M. A. Lovell, J. A. Harris et al., Bacteriophage Therapy To Reduce *Salmonella* Colonization of Broiler Chickens // Appl Environ Microbiol. 2007 July; 73(14), 4543–4549.
3. S. Hagens, M. J. Loessner Bacteriophage for Biocontrol of Foodborne Pathogens: Calculations and Considerations// Current Pharmaceutical Biotechnology, 2010, 11, 58-68
4. Адамс М. Бактериофаги. – М.: Изд.ин. литературы, 1961. – 527с.
5. Тихоненко А.С. Ультраструктура вирусов бактерий. – М.: Наука, 1968. – 89с.
6. Ackermann H.W., Dubow M.S. Viruses of prokaryotes. V.1. General properties of bacteriophages. CRC Press, Boca Raton, FL., 1987. - p. 96.

BACTERIOPHAGES IN SALMONELLOSIS CHICKENS

Lenev S.V.

Key words: *salmonellosis, bacteriophages, antibiotics, chickens, prevention, treatment*

Given the results of the study of biological properties of bacteriophages S. Enteritidis, S. Typhimurium and S. Gallinarum, as well as the comparison of the lital actions of phages and antibiotics for Salmonella.

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ: КРАТКИЙ ОБЗОР

Лыско К.А., Игнатъев Г.М., Отрашевская Е.В.

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: *антибактериальные препараты, антибиотики, антибиотикорезистентность, бактериофаги, бактериальные инфекции, производство, фаготерапия.*

В обзорной статье приведены основные черты, характеризующие современное состояние производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов в России и за рубежом. Представлен перечень выпускаемых препаратов бактериофагов, очерчена область применения, приведены конкретные примеры использования препаратов в клинической практике и в комплексе противоэпидемических мероприятий. Также сформулированы основные преимущества препаратов бактериофагов в сравнении с препаратами антибиотиков.

В ноябре 2009 года в Москве в рамках круглого стола «Эра антибиотиков заканчивается: альтернативные возможности в антибактериальной терапии» представителем объединен-

ной рабочей группы ECDC и ЕМЕА был особо отмечен тот факт, что в период с 70-х по 90-е годы прошлого века не было открыто ни одного нового класса антибиотиков. Лишь в 2000-х годах появились препараты класса циклических липопептидов и оксазолидинонов. Например, линезолид был допущен в медицинскую практику в США в апреле 2000 года. Но мутанты, устойчивые к данному препарату, стали выявляться в клиниках меньше, чем через год [1]. Экономический ущерб, наносимый возникновением антибиотикорезистентных форм бактерий, исчисляется десятками и сотнями миллионов долларов [2]. В сложившейся ситуации достойную альтернативу антибиотикам в терапии множества заболеваний бактериального происхождения способны составить бактериофаги (фаги), которые уже имеют историю успешного применения в мировом масштабе.

Бактериофаги широко применялись для лечения различных заболеваний с 20-х годов XX века как в СССР, так и за рубежом: в США, Канаде, в странах Западной и Восточной Европы, странах Ближнего Востока и Африки. Даже не смотря на начало «эры антибиотиков» в 50-60-ых годах производство нескольких фаговых препаратов для медицинского использования продолжилось в Западной Европе, США, Африке.

Сегодня промышленное производство лечебно-профилактических препаратов осуществляется в Российской Федерации и Грузии. В польском центре препараты бактериофагов нарабатываются в ограниченном количестве для экспериментальной терапии. В 2010 – 2011 годах начато производство бактериофагов на Украине. Компанией Intralytix Inc. в 2008 году была завершена фаза I клинических испытаний препарата бактериофагов, содержащего восемь фагов, специфически лизирующих *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Показана безопасность препарата при лечении венозных язв. В 2007 году специалисты Novolytics Limited начали работы по созданию интраназальных мази и капель для профилактики и лечения внутригоспитальных инфекций, вызываемых метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA). Проведение клинических исследований данных препаратов планировалось в 2009 году, но на сегодняшний день более подробная информация отсутствует. В 2008 году была завершена фаза II клинических исследований поливалентного препарата бактериофагов BioPhage-PA, показавшая его эффективность и безопасность. Препарат предназначен для терапии хронических отитов, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами *P. aeruginosa*. В марте 2009 компания получила разрешение на проведение фазы III клинических исследований. [3-8].

В последнее время и в России набирают обороты исследования в области бактериофагов [9, 10]. Так, НПЦ «МикроМир» разработан лечебно-профилактический препарат бактериофагов для профилактики и лечения гингивита и пародонтита «Фагодент». Информации о составе препарата в открытых источниках нами не обнаружено. Так же отсутствуют сведения о данном препарате в Государственном реестре лекарственных средств. В начале 2013 года ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора получено свидетельство о государственной регистрации специализированного пищевого продукта для диетического (профилактического) питания «Фудфаг». В гигиенической характеристике указано, что БАД обладает специфической литической активностью в отношении 5 видов бактерий. На конференции докладывалось, что разработанная БАД показана для профилактического применения декретированному контингенту, занятому на пищевых производствах и предприятиях общественного питания.

Т.о., единственным производителем лечебно-профилактических препаратов бактериофагов на территории России является ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. На производственных площадках в городах Уфа, Пермь и Нижний Новгород лечебно-профилактические препараты бактериофагов производятся с 40-х годов прошлого века по сей день.

Производство лекарственных средств осуществляется под контролем государствен-

ных органов, что гарантирует качество, безопасность и эффективность препаратов бактериофагов. Кроме того, коллекция производственных штаммов бактерий ежегодно обновляется, т.е. препараты бактериофагов регулярно адаптируются к актуальным циркулирующим бактериальным возбудителям.

В России и странах СНГ препараты бактериофагов применяют для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний (таблица 1).

Таблица 1 - Лечебно-профилактические бактериофаги

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnae, flexneri</i> 1,2,3,4,6 serotypes	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов.
Бактериофаг сальмонеллезный гр. ABCDE	<i>Salmonella Serogroups</i> A,B,C,D,E.	Лечение и профилактика сальмонеллезов.
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов коагулазонегативных стафилококков	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus, Enterococcus</i>	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, а также дисбактериозов. Обработка послеоперационных и свежееинфицированных ран (в т.ч. с профилактической целью).
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i>	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты. Применяется для лечения циститов, энтероколитов, токсикоинфекций, а также для профилактики колиинфекций.
Бактериофаг синегнойный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Лечение заболеваний различных органов и гнойных инфекций кожи. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитальной сферы и желудочно-кишечного тракта, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе. Применяется также для селективной деконтаминации кишечника.

Бактериофаг клебсиллы поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis, pneumoniae, ozaenae</i>	Лечение озены, риносклеромы и гнойно-воспалительных заболеваний. Применяется для лечения отитов, воспалений пазух носа и для других гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа.
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии.
Пиобактериофаг поливалентный	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli</i>	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника.
Пиобактериофаг комплексный (Секстафаг)	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli, K. oxytoca</i>	
Интести-бактериофаг	<i>S. sonnae, flexneri 1,2,3,4,6, Salmonella ABCDE, энтеропатогенная E. coli, P. vulgaris, mirabilis, S. aureus, P. aeruginosa, Enterococcus.</i>	Лечение острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита.

Препараты бактериофагов используются в клинической практике наряду с антибиотиками. Интересен тот факт, что в некоторых случаях фаговые препараты превосходят другие антибактериальные препараты по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей. Бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний. Кроме того, они применяются при лечении ряда заболеваний беременных женщин в сочетании с другими лечебными препаратами [1, 11 - 15].

Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета [16-18, 1]. Поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний. Бактериофаги не препятствуют реализации лечебного действия других препаратов (антибиотики, пробиотики, синбиотики) и не чувствительны к их воздействию [19, 17].

Бактерии родов *Klebsiella, Echerichia, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus* относятся к разряду внутригоспитальных и являются причиной хирургических и кишечных инфекций, урогенитальной патологии, гнойно-септических и энтеральных заболеваний. Летальность при этих инфекциях достигает 30-60%. Вместе с тем лечение данных заболеваний затруднено высокой частотой (50-95%) антибиотикорезистентности, проявлением токсических и многочисленных аллергических реакций, а также осложнениями в виде явлений дисбактериоза [19-21]. В то же время многолетняя клиническая практика применения

препаратов бактериофагов при данных инфекционных заболеваниях свидетельствует об их эффективности в 77 – 93% случаев [21-23].

В августе 2009 года корпорацией Nestlé Nutrition были инициированы клинические исследования по изучению безопасности и эффективности применения бактериофага *E. coli* в терапии кишечных инфекций детей в возрасте от 6 до 60 месяцев. [24, 25]. Вследствие безвредности и ареактогенности препаратов бактериофагов возможно их применение в педиатрической практике, в т.ч. и у новорожденных детей [22, 26].

Широкое распространение фагов в природе значительно упрощает (как по трудоемкости, так и по срокам и стоимости) процесс создания новых лекарственных препаратов к различным патогенам. Т.о., фаговая терапия может рассматриваться как перспективное направление современной медицины.

Библиографический список

1. Катер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение – М.: Научный мир, 2012. – 640 с.
2. European Centre for Disease Prevention and Control [Electronic resource]-Mode access: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
3. A. Sulakvelidze et al. Bacteriophage Therapy. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy – 2001. – Vol. 45, №3. – P. 649 – 659.
4. A. Wright, C.H. Hawkins et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. // Clinical Otolaryngology - 2009. – Vol. 34 Issue 4. - P. 349 – 357.
5. A service of the U.S. National Institutes of Health [Electronic resource]. – Mode access: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945087?term=bacteriophage+preparation&rank=1>.
6. Intralytix Inc. [Electronic resource]. – Mode access: http://www.intralytix.com/Intral_Products_ListShield.htm
7. Novolytics Limited [Electronic resource]. – Mode access: <http://www.novolytics.co.uk/technology.html>
8. U.S. Food and Drug Administration [Electronic resource]. – Mode access: <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm154675.htm>
9. Зурабов А.Ю. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов / Зурабов А.Ю. и др. // Биомедицина. – март 2012. - №1. - с. 134 – 138.
10. Алешкин А.В. Бактериофаги в качестве нового класса консервантов и биологически активных добавок к пище в профилактике инфекционных заболеваний / Алешкин А.В. и др. // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта 2012 г. – Москва. 2012. – с. 16.
11. Захарова Ю.А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Захарова Юлия Александровна. - Пермь, 2004. – 19 с.
12. Кисина В.И. и др. Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. - № 5. – С. 45-48.
13. Падруль М.М., и др. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии. Методические рекомендации. Пермь, 2007. – с. 29.
14. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспа-

лительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Трушков Андрей Геннадьевич. – Пермь, 2003. – 21 с.

15. Акимкин В.Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза у больных с хирургической патологией. – Магнитогорск: ООО «АС», 2008. – 172 с.

16. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения: монография / Алсынбаев М.М. и др. – Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008. – 100 с.

17. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: дис. ... канд. мед. Наук / Султанов Назиф Мударисович; науч. рук. Н.Н. Ворошилова, Н.А. Арефьева Н.А.; ГОУВПО «Башкирский государственный медицинский университет». - Уфа, 2007. – 113 с.

18. В. Weber-Dabrowska, M. Zimecki, M. Kruzel et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. // *Advances in Medical Sciences* – 2006. – Vol. 51. – P. 242 – 244.

19. Ворошилова Н.Н. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний. / Н.Н. Ворошилова и др. // *Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов: материалы всероссийской конф.* - Уфа. 2000. - с.87-94.

20. Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М., Демедюк О.И. Применение бактериофагов, как концепция лечебного и профилактического направления в медицине // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2008. - № 1 (11). – С. 135-139.

21. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Парфенюк Римма Леонтьевна. - Москва, 2004. – 24 с.

22. Сенцова Т.Б., Сергеева Т.В., Яцык С.П. и др. Алгоритм диагностики и лечения инфекции мочевой системы у детей. Методические рекомендации (№ 41). Москва, 2003. – 21 с.

23. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Бактериофаготерапия урологических инфекций. Методические рекомендации. Москва, 2007. – с. 9.

24. A service of the U.S. National Institutes of Health [Electronic resource] – Modeaccess:<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00663091?term=bacteriophage&rank=2>.

25. A service of the U.S. National Institutes of Health [Electronic resource] – Mode access:<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937274?term=nestle+phage&rank=1>.

26. Воротынцева Н.В. и др. Фаготерапия и фагопрофилактика острых кишечных инфекций у детей. Методические рекомендации. Москва, 1991. – с. 11.

ТHERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC DRUGS BACTERIOPHAGES: AN OVERVIEW

Lysko K.A., Ignatieff G.M., Otrshevskaya E.V.

Keywords: *antibiotics, antibiotics, antibiotic resistance, bacteriophages, bacterial infections, production, bacteriophage treatment.*

In a review article presents the main features that characterize the current state of the production and use of health care products bacteriophages in Russia and abroad. Presents manufactured

drugs bacteriophages delineated scope, specific examples of the use of drugs in clinical practice and in the complex epidemiological measures. Also state the main advantages of bacteriophages drugs versus antibiotic drug.

УДК 619:579

ИНДИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ РОДА *KLEBSIELLA*, С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БАКТЕРИОФАГОВ, В ОБЪЕКТАХ ВЕТЕРИНАРНОГО НАДЗОРА

Ляшенко Е.А., кандидат биологических наук, доцент, elena-118@mail.ru

Васильев Д.А., доктор биологических наук, профессор, dav_uk@mail.ru

Золотухин С.Н., доктор биологических наук, профессор,

8(8422) 55-95-47, fym.zol@yandex.ru

ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П.А.Столыпина»

Ключевые слова: *бактериофаги, индикация, клебсиелла, бактерии.*

*Работа основывается на изучении использования РНФ с индикаторными бактериофагами для обнаружения бактерий рода *Klebsiella*.*

*В результате проведенных исследований, можно утверждать об успешном применении метода – РНФ с индикаторными бактериофагами К - 10 УГСХА и К - 81 УГСХА диагностическая чувствительность которого позволяет обнаруживать бактерии рода *Klebsiella* в минимальной концентрации $10^3 - 10^4$ м.к./мл за 18 – 22 часа.*

Введение. Этиологическая роль клебсиелл известна при маститах, септицемиях коров, свиней, лошадей, обезьян, инфекционной диарее молодняка животных [2, 6]. Альтернативой существующим методам лабораторной диагностики, которые либо не позволяют быстро идентифицировать бактерии, либо пока недоступны для большинства лабораторий, являются специфические бактериофаги [2, 3, 4, 5].

По литературным данным об использовании специфических бактериофагов для индикации бактерий сообщают ряд исследователей [2, 3, 4, 5]. Учитывая выраженную специфичность индикаторных бактериофагов и простоту количественного учета фага, был предложен метод определения патогенных бактерий из исследуемого материала без выделения чистой культуры – реакция нарастания титра фага (РНФ) [1]. Сущность РНФ в том, что если в материале присутствует искомый возбудитель, то добавленный в исследуемый материал гомологичный фаг, вступив во взаимодействие с ним, размножится и дальнейшее увеличение свободного фага укажет на наличие возбудителя. **Цель исследования:** изучение возможности использования РНФ с индикаторными бактериофагами для обнаружения бактерий рода *Klebsiella*.

Материалы и методы исследования. Исследованию подвергались пробы комбикорма, воды, фекалий, мяса. В качестве индикаторных бактериофагов использовали штаммы К - 10 и К - 81 серии УГСХА. Индикацию бактерий рода *Klebsiella* в объектах ветеринарного надзора